Aus dem Pharmazeutischen Institut und Laboratorium für angewandte Chemie der Universität Würzburg.
(Vorstand: Professor Dr. F. v. Bruchhausen.)

Synthetische Versuche in der Chelidoningruppe

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt am 31. Januar 1938

von

Alfred Mezger

aus Augsburg

1938

Druckerei und Verlag wissenschaftl. Werke Konrad Triltsch, Würzburg

Berichterstatter:

Professor Dr. F. v. Bruchhausen.

Professor Dr. F. G. Fischer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem lieben Vater!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549822_0232

Die Alkaloide des Schöllkrautes, Chelidonium maius L, sind in zahlreichen Arbeiten untersucht und in ihrer Konstitution ziemlich sicher aufgeklärt worden. Das Hauptalkaloid des Schöllkrautes, das Chelidonin, ist schon im Jahre 1824 von Godefroy[1]) entdeckt worden. Nähere Kenntnisse über das chemische Verhalten des Chelidonins und der anderen im Schöllkraut vorkommenden Basen konnten durch die Arbeiten von Henschke[2]), Schmidt und Selle[3]), Tyrer[4]), Wintgen[5]) und besonders durch Gadamer[6]) und seine Schüler Winterfeld[7]), Stichel[8]), Dieterle[9]), Theißen[10]), Kling[11]) und Schwarz[12]) erzielt werden. Im wesentlichen sind im Schöllkraut 6 Alkaloide vorhanden, die sich in 3 Gruppen einteilen lassen.

I. Die Chelidoningruppe: mit Chelidonin $C_{20}H_{19}O_5N$ und Homochelidonin $C_{21}H_{23}O_5N$.

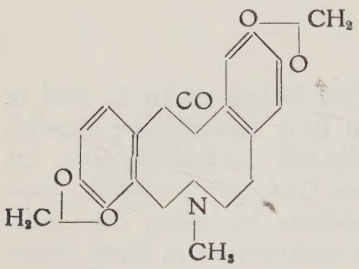
II. Die Sanguinaringruppe: mit Sanguinarin $C_{20}H_{13}O_4N$ und Chelerythrin $C_{21}H_{17}O_4N$.

III. Die Protopingruppe: mit Protopin $C_{20}H_{19}O_5N$ und Allokryptopin $C_{21}H_{23}O_5N$.

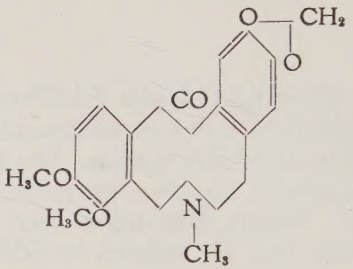
Die Konstitution der Alkaloide der III. Gruppe ist schon seit längerer Zeit durch Arbeiten von P. W. Dankwortt[13]), Perkin jun.[14]), J. Gadamer[15]) und F. v. Bruchhausen[16]) durch Abbau und Synthese vollkommen geklärt. Protopin (I) und Allokryptopin (II) sind Zehnerrringbasen, die sich untereinander durch den Ersatz einer Dioxy-

[1]) Godefroy: Journ. d. Pharm. Dez. 1824.
[2]) Henschke: Arch. d. Pharm. **226**. 624 (1888).
[3]) Schmidt u. Selle: Arch. d. Pharm. **228**. 98 (1890).
[4]) Tyrer: Apoth. Zeitg. 1897, 442.
[5]) Wintgen: Arch. d. Pharm. **239**. 438 (1901).
[6]) Gadamer: Arch. d. Pharm. **257**. 298 (1919); **258**. 148 (1920); **262**. 249 (1924).
[7]) Winterfeld: Arch. d. Pharm. **262**. 452 u. 589 (1924).
[8]) Stichel: Arch. d. Pharm. **262**. 488 (1924).
[9]) Dieterle: Arch. d. Pharm. **262**. 257 (1924).
[10]) Theißen: Arch. d. Pharm. **262**. 578 (1924).
[11]) Kling: Diss. Marburg 1927.
[12]) Schwarz: Diss. Marburg 1928.
[13]) Dankwortt: Arch. d. Pharm. **250**. 590 (1912).
[14]) Perkin jun.: Journ. of the Chem. Soc. London **109**. 815 (1916); **113**. 492 (1918).
[15]) J. Gadamer: Arch. d. Pharm. **258**. 148 (1920).
[16]) F. v. Bruchhausen: Arch. d. Pharm. **260**. 97 (1922).

methylengruppe im Protopin durch 2 Methoxygruppen im Allokryptopin unterscheiden.



I.



II.

Wie aus den angegebenen Summenformeln ersichtlich, ist Protopin dem Chelidonin und Allokryptopin dem Homochelidonin isomer. Chelidonin und Homochelidonin unterscheiden sich ihrerseits untereinander nur durch den Ersatz einer Dioxymethylengruppe im Chelidonin durch 2 Methoxygruppen im Homochelidonin und stehen daher im gleichen Verhältnis zueinander wie Protopin zu Allokryptopin.

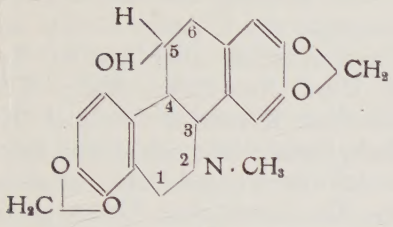
Während die Alkaloide der ersten und dritten Gruppe tertiäre Basen darstellen, handelt es sich bei den Alkaloiden der zweiten Gruppe um quartäre Verbindungen. Sie stehen in nahem Zusammenhang zu der ersten Gruppe, da die Alkaloide der ersten Gruppe durch Dehydrierung und Wasserabspaltung in die Basen der zweiten Gruppe übergeführt werden können. So läßt sich aus Chelidonin Sanguinarin (Pseudochelerythrin) und aus Homochelidonin Chelerythrin darstellen.

Durch die nahe chemische Verwandtschaft der Alkaloide der ersten Gruppe untereinander und zu der zweiten Gruppe mußte die Konstitutionsaufklärung eines dieser Alkaloide auch die Formeln der anderen beeinflussen oder bestimmen.

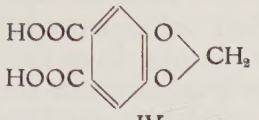
Eine Arbeit von v. Bruchhausen und Bersch[17]) konnte durch Aufklärung und Synthese einer von Schwarz erhaltenen Abbausäure (IV) den Bau der Chelidoniumalkaloide aufdecken. Die von den genannten Autoren aufgestellte Konstitutionsformel (III) stand in vollem Einklang mit den bekannten chemischen Eigenschaften des Chelidonins. Insbesondere ließen sich jetzt die Erscheinungen des Hofmann'schen und Emde'schen Abbaus, der Übergang von Chelidonin

[17]) F. v. Bruchhausen und H. W. Bersch: B. 63. 2520 (1930).

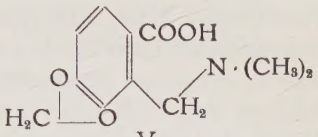
in Sanguinarin und das Auftreten der beiden von Schwarz erhaltenen Spaltstücke (IV und V) zwanglos erklären.



III.

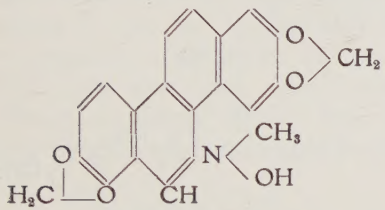


IV.

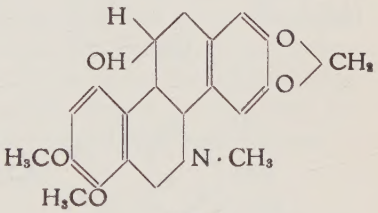


V.

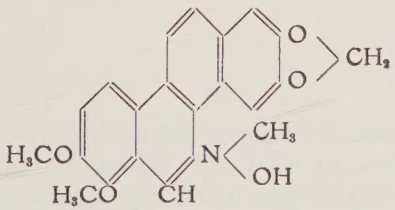
Durch die Aufklärung der Konstitution des Chelidonins war die Formel des Sanguinarins (VI) festgelegt. Phylogenetische Überlegungen, auf die ich später zurückkommen möchte, ermöglichten v. Bruchhausen und Bersch auch die Aufstellung der Formeln des Homochelidonins (VII) und Chelerythrins (VIII).



VI.



VII.



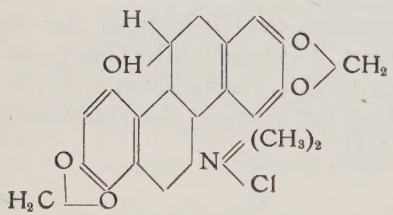
VIII.

Die Richtigkeit der beiden letzten Formeln konnte durch Arbeiten von Späth und Kuffner[18]) weitgehend bewiesen werden, die gleich-

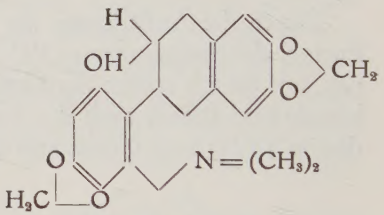
[18]) Späth u. Kuffner: B. 64. 370, 1123, 2034 (1931).

zeitig durch Synthese des Ringskelettes eine weitere Bestätigung der Chelidoninformel erbringen konnten.

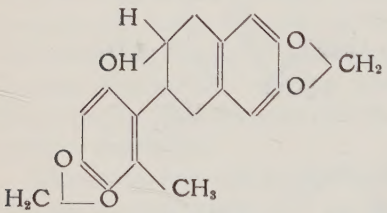
Nur eine Stelle der Chelidonin- bezw. Homochelidoninformel ist noch nicht vollkommen bewiesen. Die Stellung der alkoholischen Hydroxylgruppe kann zunächst ebensogut am C-Atom 6 statt am C-Atom 5 angenommen werden. Dagegen spricht allerdings das Ergebnis der Arbeit von Kling (l. c.). Durch Emde'schen Abbau läßt sich Chelidoninmethochlorid (IX) in einen Körper der Formel (X) überführen. Nach erschöpfender Methylierung läßt sich dieser Körper weiterhin nach Emde zu dem Produkt der Formel (XII) abbauen, was zu erwarten ist, da Benzylamine dem Emde'schen Abbau unter Bildung von Toluolderivaten leicht eingehen. In diesem Körper ist die alkoholische Hydroxylgruppe noch vorhanden.



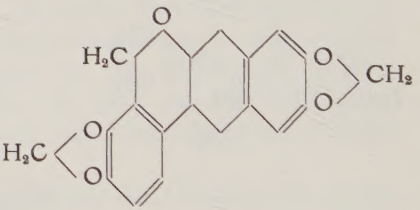
IX.



X.



XII.



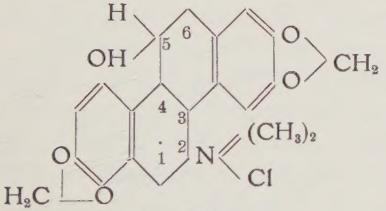
XI.

Unterwirft man dahingegen die methylierte Base (X) dem Hofmann'schen Abbau, so wird eine Substanz erhalten, in der die alkoholische Hydroxylgruppe nicht mehr nachweisbar ist. Diese Tatsache läßt sich leicht erklären. Der Hofmann'sche Abbau ist im allgemeinen bei Benzylaminen nicht möglich. Nur wenn eine Wasserabspaltung zwischen dem zu erwartenden Benzylalkohol mit einer anderen Hydroxylgruppe unter Bildung eines Fünf- oder Sechsringes gegeben ist, konnte bis jetzt ein Hofmann'scher Abbau bei Benzylaminen erreicht werden. In unserem Falle ist aber eine Wasserabspal-

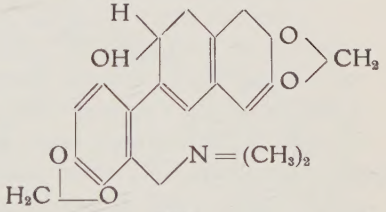
tung nach der alkoholischen Gruppe unter Bildung eines sauerstoffhaltigen Sechsringes gut denkbar, wie es die Formel (XI) veranschaulicht. Die Hydroxylgruppe ist unter Bildung eines Äthers verschwunden.

Nimmt man nun den Sitz der alkoholischen Hydroxylgruppe in der Formel des Chelidonins am C-Atom 6 an, so müßte der soeben geschilderte Hofmann'sche Abbau unter Bildung eines sauerstoffhaltigen Siebenerringes vor sich gehen, was außerordentlich unwahrscheinlich ist und bislang noch nie beobachtet wurde. Trotzdem kann das Fehlen von Analogien keinen Beweis darstellen, weshalb eine Klärung der Frage, an welchem C-Atom die alkoholische Hydroxylgruppe steht, auf anderen Wegen anzustreben ist.

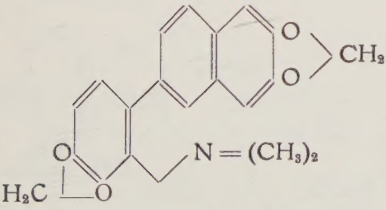
In einer Arbeit von Erpenbeck[19]) ist der Versuch gemacht worden, ausgehend von Chelidonin eine Entscheidung dieser Frage herbeizuführen. Beim Hofmann'schen Abbau des Chelidoninmethochlorids (XIII) sollte normalerweise der Körper (XIV) entstehen, der aber nicht zu fassen ist und unter Wasserabspaltung in die Verbindung (XV) übergeht. In dieser Substanz ist die alkoholische Gruppe verschwunden. Gelingt es aber, die sekundäre alkoholische Gruppe des Chelidoninmethochlorids zu einem Keton (XVI) zu oxydieren, so sollte der Hofmann'sche Abbau unter Enolisierung des Ketons zu einem Körper der Formel (XVII) führen. Hier ist die ursprünglich vorhandene alkoholische Gruppe in Form des phenolischen Hydroxyls noch vorhanden. Die Ermittlung der Stellung der phenolischen Gruppe in diesem Körper hätte somit einen Beweis für den Sitz der ursprünglich vorhandenen alkoholischen Gruppe erbringen müssen.



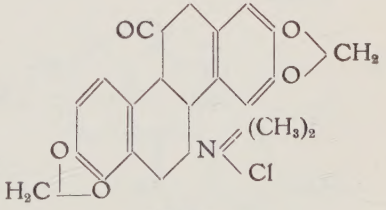
XIII.



XIV.

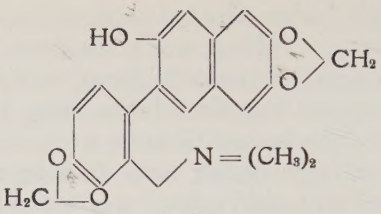


XV.



XVI.

[19]) Erpenbeck: Diss. Würzburg 1933.

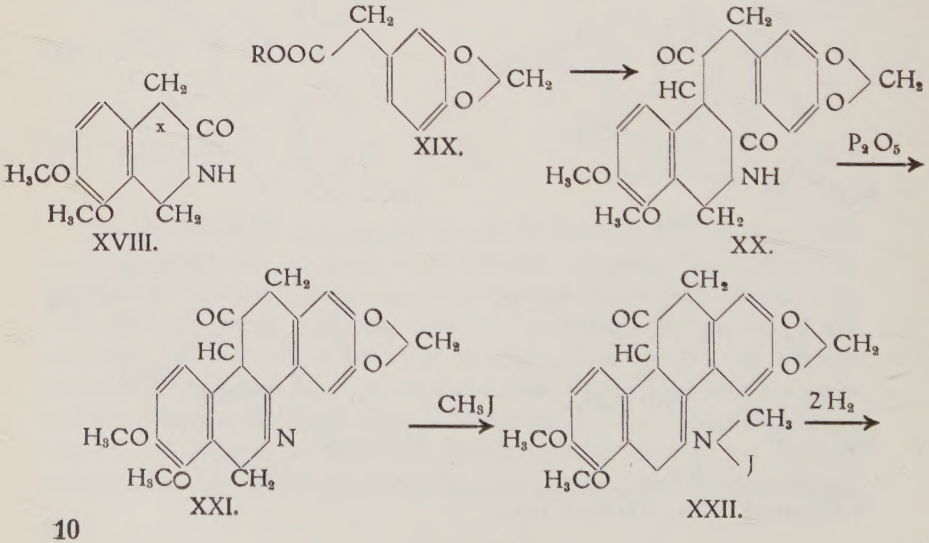


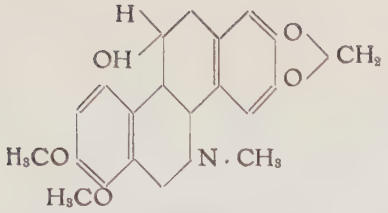
XVII.

Die Versuche von Erpenbeck sind aber vollkommen negativ verlaufen, da die Oxydationen zu sehr unerfreulichen Produkten führten. Somit scheint nur noch eine Synthese des Chelidonins oder Homochelidonins für die Aufklärung dieser Frage erfolgversprechend zu sein.

Deshalb betraute mich mein hochverehrter Lehrer, Herr Professor v. Bruchhausen, mit der Aufgabe, die Synthese des Chelidonins bezw. Homochelidonins zu versuchen. Da die Synthese eines dieser Alkaloide auch das andere beweist, wurde von mir nur die Synthese des Homochelidonins angestrebt. Der Aufbau des Homochelidonins dürfte insofern leichter sein, als Methoxygruppen gegen chemische Reagentien wesentlich widerstandsfähiger sind.

Zunächst darf ich den geplanten Aufbau zum leichteren Verständnis in folgenden Formelbildern aufzeichnen. Ein Ketotetrahydroisochinolinderivat der Formel (XVIII) sollte mit Homopiperonylsäureester (XIX) durch eine Esterkondensation zu einer Substanz der Formel (XX) verwandelt werden.



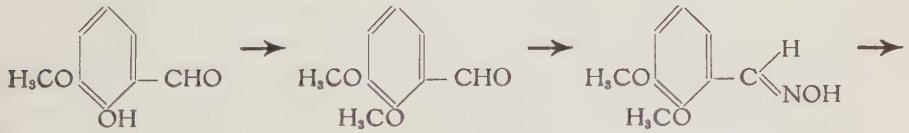


XXIII.

Da in dem Tetrahydroisochinolinderivat (XVIII) die mit x versehene Methylengruppe zwischen einer Carbonylgruppe und einem Phenylrest steht, so dürften die Wasserstoffatome der Methylengruppe genügend aufgelockert sein um eine Esterkondensation zu ermöglichen. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß der Homopiperonylsäureester mit sich selbst eine Kondensation eingehen kann. Die Substanz (XX) läßt schon die Verwandtschaft zu Homochelidonin erkennen. Mit Phosphorpentoxyd sollte sie in einen Körper der Konfiguration (XXI) leicht überführbar sein im Hinblick auf die Ringschlüsse, die Bichler und Napieralski [20]) mit Säureamiden unter Verwendung von Phosphorpentoxyd durchführen konnten. Anlagerung von Methyljodid hätte dann aus (XXI) die Substanz (XXII) ergeben, die bei einer Reduktion unter Aufhebung der Doppelbindung und Umwandlung der Carbonylgruppe in einen sekundären Alkohol zum Homochelidonin (XXIII) führen müßte.

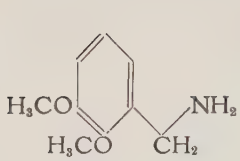
Von den für diese Synthese nötigen Ausgangsprodukten ist die Homopiperonylsäure schon lange bekannt und leicht darstellbar. Somit war die Synthese der Substanz (XVIII) die erste Aufgabe.

Versuche zur Synthese der Substanz (XVIII) sind im hiesigen Institut schon von Beyer [21]) unternommen worden. Sie führten aber nicht zum Ziel. Als Ausgangsmaterial benutzte er o-Vanillin (XXIV), das er durch Methylierung, Oximierung und katalytische Reduktion in guter Ausbeute in das Dimethoxybenzylamin (XXV) verwandeln konnte. Dieses wurde mit Chloracethylchlorid in das Amid (XXVI) übergeführt.

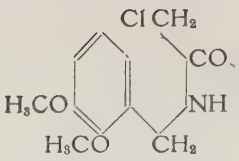


XXIV.

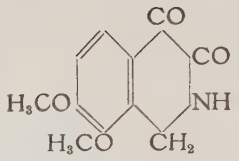
[20]) Bichler u. Napieralski: B. **26**. 1903 (1893).
[21]) Beyer: Diss. Würzburg 1936.



XXV



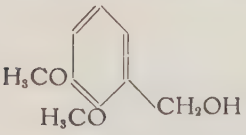
XXVI.



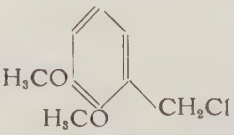
XXVII.

Leider konnte aus dieser Substanz in keinem Fall ein Ringschluß zum Körper (XVIII) erzielt werden, auch nicht, nachdem das Cl-Atom durch eine Aethoxygruppe ersetzt war. Ebensowenig waren die Versuche erfolgreich, das Benzylamin (XXV) mit Oxalylchlorid in einen Körper (XXVII) umzuwandeln. Über die Einzelheiten dieser Versuche möchte ich nicht berichten und darf auf die Originalarbeit verweisen. Jedenfalls scheint der Weg über das Benzylamin (XXV) durch Acylierung und Ringschluß zum gewünschten Produkt (XVIII) zu kommen ungangbar. Erwähnen möchte ich noch, daß in einer Arbeit von Dey und Govindachari [22]) Versuche gemacht wurden, aus substituierten Benzylaminen Isochinolinderivate zu bekommen. Aber auch diese Forscher konnten keinen Ringschluß erzielen.

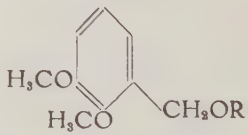
Es bestand aber noch die Möglichkeit, daß der Benzylalkohol (XXVIII) ein geeignetes Ausgangsmaterial für die Synthese des Körpers (XVIII) darstellte. Daher wurde o-Vanillin nach einer Methode von Konstanecki und Tambor [23]) in heißer konzentrierter Kalilauge mit Dimethylsulfat methyliert. Die Ausbeute an 2,3-Dimethoxybenzaldehyd, der mit Hilfe einer Wasserdampfdestillation leicht rein darzustellen ist, war gut. Zur Gewinnung des gewünschten Benzylalkohols wurde die katalytische Reduktion mit Platinoxyd als Katalysator benützt. Die Ausbeute war quantitativ. Die Verwendung des recht umständlich herzustellenden Löw'schen Platinschwarz, das von Kaufmann und Müller [24]) für diese Reduktion vorgeschlagen wurde, erübrigt sich daher. Die vom 2.3-Dimethoxybenzylalkohol (XXVIII) aus weitergedachte Synthese zu Körper XVIII sei an folgenden Formelbildern veranschaulicht:



XXVIII.

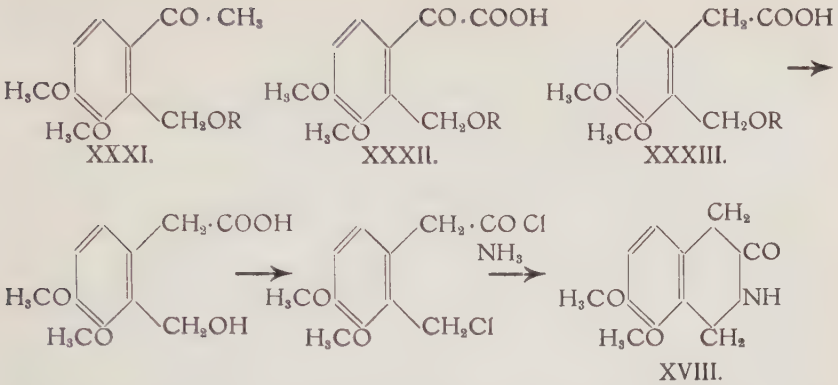


XXIX.



XXX.

[22]) Dey u. Govindichari: Arch. d. Pharm. 275. 383 (1937).
[23]) Kostanecki u. Tambor: B. 39. 4022 (1906).
[24]) Kaufmann u. Müller: B. 51. 123 (1918).

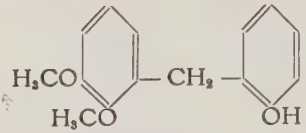


Da eine Friedel-Craftsche Reaktion mit Acetylchlorid beim Dimethoxybenzylalkohol wegen der alkoholischen Gruppe nicht möglich sein dürfte, sollte über das Chlorid XXIX hinweg und Umsatz mit Natriumphenolat oder Natriumäthylat die alkoholische Gruppe in einen Äther XXX übergeführt werden. (R bedeutet hier den Phenyl- oder Äthylrest.) Jetzt müßte die Friedel-Craft'sche Reaktion zu der Substanz XXXI führen, die durch Oxydation die Phenylglyoxylsäure (XXXII) ergeben dürfte. Diese Verbindung sollte in die Phenylessigsäure (XXXIII) verwandelt werden, wozu mehrere Methoden zur Verfügung stehen: Einmal direkte Reduktion mittels Ammoniumsulfid oder Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd zur Benzoesäure, Überführung ins Säurechlorid und Einwirkung von Diazomethan, das nach Eistert und Krzikalla [25]) Benzoesäurechloride in Phenylessigsäuren verwandelt. Die Weiterverarbeitung der Substanz XXXIII auf die Verbindung XVIII konnte durch Verseifung des Äthers, Ersatz der Hydroxylgruppen des Alkohols und der Säure durch Halogen und Umsatz mit Ammonik erfolgen.

Die Darstellung des Chlorids (XXIX) gelang ohne Schwierigkeiten, doch ist die Vorschrift von Kaufmann und Müller (l. c.) insofern abzuändern, als man die Einwirkung von Thionylchlorid auf XXVIII nicht ohne Äther als Verdünnungsmittel vornimmt, da andernfalls leicht Verharzungen und Dunkelfärbungen auftreten. Das so leicht erhältliche Clorid ließ sich mit Natriumphenolat ohne Schwierigkeiten in die Substanz XXX (R = C_6H_5) überführen. Bei der Vakuumdestillation des öligen Produktes ging es bei konstanter Temperatur über, doch schied sich im öligen Destillat ein fester Körper aus. Ohne Zweifel handelt es sich bei diesem festen Produkt um

[25]) Eistert u. Krzikalla: J. pr. 143, 51 (1935).

die Substanz der Formel XXXIV, die durch die von Claisen entdeckte Phenolätherumlagerung entstanden ist.



XXXIV.

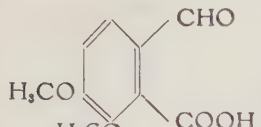
Zur Trennung des Phenoläthers (XXX) vom Phenol (XXXIV) wurde das Destillat in Äther aufgenommen und erschöpfend mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt. Beim Einengen der ätherischen Lösung konnte der Körper XXX (R $=C_6H_5$) rein gewonnen werden, wie eine Verbrennung zeigte. Aus den alkalischen Auszügen schied sich beim Ansäuern das Phenol XXXIV schon fast rein ab, das nach Umkristallisieren einen Schmelzpunkt von 106—107° aufwies.

Die leichte Umlagerungsmöglichkeit der Substanz XXX — bei der Vakuumdestillation hatte sich etwa die Hälfte zum Phenol XXXIV verwandelt — mußte eine Weiterarbeit sehr erschweren, weshalb das Chlorid XXIX in absoluter alkoholischer Lösung mit Natriumäthylat zu einem Äthyläther XXX (R $= C_2H_5$) umgesetzt wurde. Dieser Äther ließ sich leicht darstellen und wie zu erwarten ohne Umlagerung durch Vakuumdestillation reinigen. Der Siedepunkt der Substanz war 139° bei 17 mm Druck.

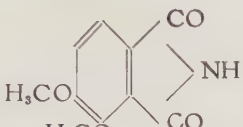
Die Überführung der Substanz XXX (R $= C_2 H_5$) in die Verbindung XXXI durch Einwirkung von Acetylchlorid in Gegenwart von Aluminiumchlorid und Schwefelkohlenstoff als Verdünnungsmittel ließ sich hingegen nicht bewerkstelligen. Es entstanden harzige Produkte, die nicht zur Kristallisation zu bringen waren und bei einer Hochvakuumdestillation sich zersetzten. Eine Charakterisierung der entstandenen Produkte war daher nicht möglich. Dieses unerfreuliche Ergebnis dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, daß das Aluminiumchlorid den Benzyläther unter Bildung eines substituierten Benzylchlorids verseift hat und eine Kondensation des Äthers mit sich selbst eingetreten ist.

Somit mußte nach einem neuen Weg gesucht werden den Körper XVIII auszubauen. Zunächst entstand folgender Plan: Ausgehend von der Opiansäure (XXXV) sollte über das leicht erhältliche Hemipinimid (XXXVI) hinweg Hemipinimidin (XXXVII) gewonnen werden. Durch Aufsprengung der Laktamgruppierung und Schutz der jetzt freien Aminogruppe durch einen leicht wieder abspaltbaren Acylrest durfte man eine Darstellungsmöglichkeit des Säurechlorids

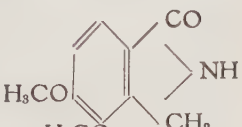
XXXVIII erhoffen, das mit Diazomethan nach Eistert und Krzikalla (l. c.) die entsprechende Phenylessigsäure XXXIX liefern sollte.



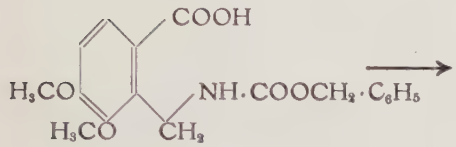
XXXV.

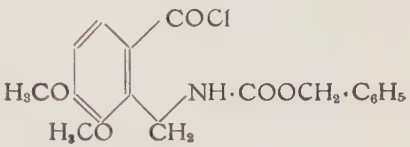


XXXVI.

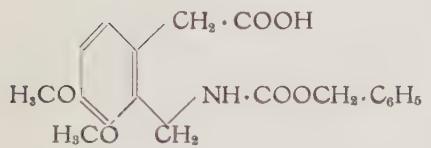


XXXVII.

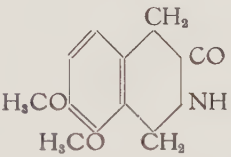




XXXVIII.



XXXIX.



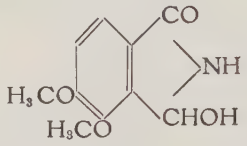
XVIII.

Zum Schutze der Aminogruppe sollte diese mittels Chlorkohlensäurebenzylester azyliert werden, da nach einer Arbeit von R. Sifferd und V. Vigneaud [26]) dieser Rest schon durch Hydrierung leicht wieder abgespalten werden kann. Die Überführung der Substanz XXXIX in das Tetrahydroisochinolinderivat XVIII ist nach Abspaltung des Benzylcarbonylrestes ohne weiteres ersichtlich.

Hemipinimidin (XXXVII) ist nach einer Arbeit von Salomon [27]) aus Hemipinimid durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure erhalten worden. Über die Ausbeute wurde keine nähere Angabe gemacht. Nach meinen Erfahrungen sind nach dieser Methode recht unbefriedigende Mengen von Hemipinimidin zu erhalten, etwa 5% des angewandten Hemipinimids. Daher wurde versucht durch Einschaltung eines Zwischenproduktes die Ausbeute an Hemipinimidin zu erhöhen. Nach einer Arbeit von A. Reissert [28]) läßt sich nämlich Phtalimid durch Zinkstaub und Natronlauge leicht und mit etwa 70% iger

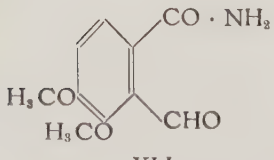
[26]) R. Sifferd und V. Vigneaud: C. 1935, II. 1173 und J. biol. Chem. 108, 753—61 (1935).
[27]) Salomon: B. 1887, 883.
[28]) A. Reissert: B. 46, 2; 1488 (1913).

Ausbeute in Oxyphtalimidin verwandeln. Die Anwendung dieses Verfahrens führte beim Hemipinimid ohne Schwierigkeiten mit einigermaßen guten Ausbeuten zum Oxyhemipinimidin (XL), dessen Schmelzpunkt 184—185° betrug.

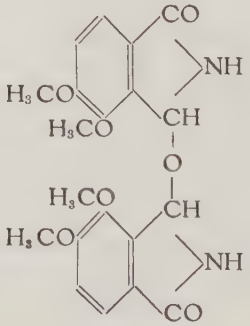


XL.

Es bestand nun die Hoffnung, daß eine katalytische Hydrierung mit Platinoxyd in Eisessig gegebenenfalls unter Zugabe von Salzsäure das Oxyhemipinimidin (XL) in Hemipinimidin (XXXVII) verwandeln würde. Leider waren keine guten Erfolge durch katalytische Reduktion zu erzielen. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte nur sehr langsam und hörte schon bei der Hälfte der berechneten Menge auf. Die Aufarbeitung ließ neben einem Teil Ausgangsmaterial und etwa 20% Hemipinimidin keine einheitlichen Produkte fassen. Deshalb wurde versucht das Oxyhemipinimidin durch Einwirkung von Salzsäure zum Amid der Pseudoopiansäure (XLI) umzusetzen, in der Hoffnung, daß die freie Aldehydgruppe sich leicht zu dem entsprechenden Benzylalkohol hydrieren ließe. Die Umwandlung von Oxyhemipinimidin in Pseudoopiansäureamid (XLI) ließ sich aber nicht durchführen, dahingegen entstand ein Körper, der nach der Verbrennung und der Molekulargewichtsbestimmung die Summenformel $C_{20}H_{20}O_7N_2$ besitzen müßte. Wahrscheinlich handelt es sich bei dieser Substanz vom Schmelzpunkt 246—250° um einen Körper der Formel XLII.

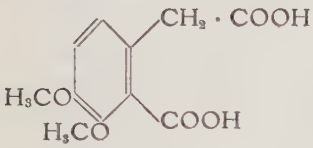


XLI.

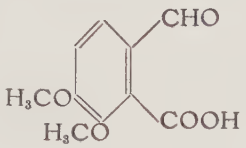


XLII.

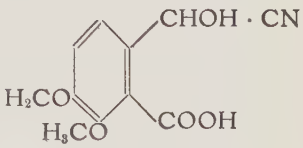
Da die Herstellung von Hemipinimidin in größeren Mengen auf so erhebliche Schwierigkeiten stieß, wurde der Aufbau einer Substanz angestrebt, in der die zur Esterkondensation nötige Phenylessigsäurestruktur vorhanden war. Ein geeigneter Körper schien die Substanz XLIII zu sein, die nach einer Imidbildung ohne weiteres die nahen Beziehungen zum Körper der Formel XVIII erkennen läßt. Die Synthese der Substanz XLIII war auf folgendem Weg geplant: An Opiansäure (XLIV) sollte Blausäure angelagert werden. Es war über das Zwischenprodukt XLV hinweg mit der Bildung des Körpers XLVI zu rechnen. Eine Verseifung der Nitrilgruppe und anschließende Veresterung mit Methylalkohol mußte dann den Körper XLVIII entstehen lassen. Die Überführung der Substanz XLVIII in XLIII sollte nach Kindler und Peschke[29]) durch katalytische Reduktion mit Palladiummohr in siedendem Tetralin bewerkstelligt werden.



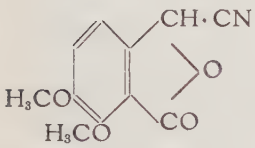
XLIII.



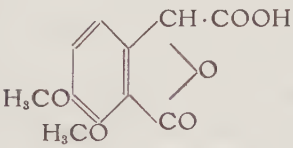
XLIV.



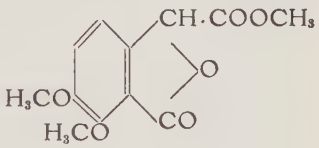
XLV.



XLVI.



XLVII.



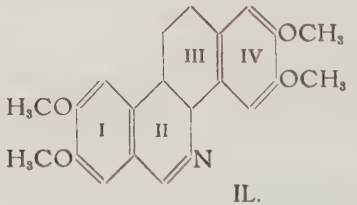
XLVIII.

Die Anlagerung von Blausäure an Opiansäure gelingt über die Bisulfitverbindung und Einwirkung von Kaliumcyanid ohne Schwierigkeit, jedoch muß man darauf achten, daß die Temperatur bei dieser Umsetzung unter 15° bleibt, weil sonst farbige und z. T. verharzte Produkte entstehen. Das so gewonnene Nitril XLVI schmilzt bei 98—99°. Die Verseifung des Nitrils zur entsprechenden Säure XLVII mit konz. Salzsäure geht ebenfalls glatt. Die Säure bot anfangs insofern einige Überraschungen, als die verschiedensten Schmelzpunkte von 80—150° gefunden werden konnten, während in einer Arbeit von Fritsch[30]) kein Schmelzpunkt und bei Herzig[31]) ein solcher von

[29]) Kindler und Peschke: Arch. d. Pharm. **271**. 431 (1933).
[30]) Fritsch: A. **301**. 357 (1898).
[31]) Herzig: A. **421**. 289 (1920).

151—154° angegeben war, die die Säure auf einem andern Weg aufgebaut hatten. Bei eingehendem Studium des Schrifttums konnte eine Arbeit von Freundler [32]) aufgefunden werden, der für diese Säure ebenfalls verschiedene Schmelzpunkte feststellen konnte. Es handelt sich um kristallwasserhaltige Produkte. Daher konnten die bei der Verseifung erhaltenen Rohprodukte der Säure, obgleich sie nicht schmelzpunktrein waren, ohne Gefahr mit guten Ausbeuten durch methylalkoholische Salzsäure in den Ester XLVIII verwandelt werden, der einen scharfen Schmelzpunkt von 98,5° aufwies. Der Ester sollte, wie schon oben erwähnt, nach Kindler in die Phenylessigsäure XLIII verwandelt werden. In mehreren Arbeiten hat Kindler (l. c.) gezeigt, daß benzoylierte Mandelsäureester beim Kochen mit Palladiummohr in Tetralin eine Reduktion zu den entsprechenden Phenylessigsäuren erleiden unter gleichzeitiger Abspaltung von Benzoesäure. In unserem Molekül XLVIII liegt nun ein innermolekular-benzoylierter Mandelsäureester vor, sodaß die glatte Bildung des Körpers XLIII zu erwarten war. Leider ließ sich diese Reaktion weder durch Kochen der Substanz in Tetralin mit Palladiummohr, noch mit Platin oder Platinoxyd bewerkstelligen. In jedem Fall konnte unverändertes Ausgangsmaterial wiedergewonnen werden. Aus welchen Gründen der Ester XLVIII der Reduktion nach Kindler unzugänglich war, läßt sich schwer sagen.

Nach diesen Versuchen wurde der Gedanke einer Synthese aus einfachen Bausteinen des Cheldonins oder Homochelidonins aufgegeben. Nicht unerwähnt lassen möchte ich eine Arbeit von Richardson, Robinson und Seijo [33]), in der ebenfalls synthetische Versuche in der Chelidonin-Sanguinarinreihe beschrieben werden. Die Synthesen sind aber von vornherein in anderer Richtung angelegt, mit dem Ziel eines Aufbaus des hydrierten Grundskeletts d. h. ohne alkoholische Hydroxylgruppe. Es gelang genannten Forschern die Synthese des Körpers IL.



IL.

In dieser Substanz ist das den Chelidoniumbasen zu Grunde lie-

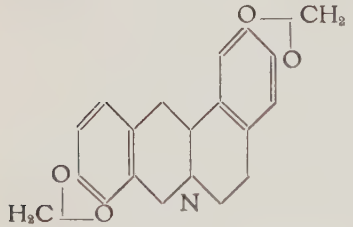
[32]) Freundler: Bl./4/15. 466.
[33]) Richardson, Robinson und Seijo: C. 1937. II. 1376 und J. chem. Soc. London 1937. 835—41.

gende Ringskelett vorhanden. Jedoch sind erhebliche Abweichungen von den Formeln des Sanguinarins bezw. Chelerythrins, die hier bei dem Fehlen der alkoholischen Gruppe nur in Frage kommen, zu konstatieren. Im Ring I stehen die Substituenten in falscher Stellung und im Ring IV müßten die beiden Methoxygruppen durch eine Dioxymethylengruppe ersetzt sein. Eine Dehydrierung in Ring II und III, wie sie noch nötig wäre, dürfte vielleicht ohne zu große Schwierigkeiten möglich sein. Die von diesen Forschern weiter angestellten Versuche, auf anderen Wegen zu Sanguinarin bezw. Chelerythrin oder ähnlichen Körpern zu gelangen, schlugen fehl. Jedenfalls ist aus dieser Arbeit zu ersehen, welche Schwierigkeiten schon die sicherlich leichteren Synthesen der quartären Chelidoniumbasen bieten. Eine Synthese der tertiären Basen Chelidonin und Homochelidonin aus einfachen Bausteinen scheint somit auch nach meinen Erfahrungen wenig Aussicht auf Erfolg zu bieten.

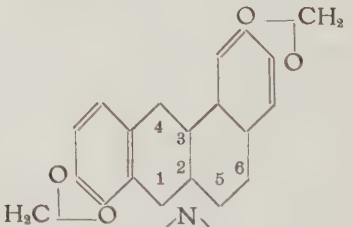
Dahingegen konnte man mit der Möglichkeit rechnen, daß es gelingen könnte, durch Umwandlung eines in seiner Konstitution verwandten Alkaloides das Chelidonin bezw. Homochelidonin aufzubauen. Die Auswahl eines für diese Zwecke geeigneten Alkaloides schien nicht schwierig und durch die Arbeit von v. Bruchhausen und Bersch (l. c.) schon vorgezeichnet zu sein. In dieser Arbeit sind sehr interessante phylogenetische Betrachtungen angestellt, die die Aufstellung der richtigen Chelidoninformel erst ermöglicht oder zum mindesten sehr erleichtert haben. Ich möchte daher auf die phylogenetischen Erwägungen der genannten Autoren näher eingehen. Im Anfang dieser Arbeit ist die Einteilung der im Schöllkraut vorkommenden 6 Alkaloide in 3 Gruppen, wie sie schon Gadamer vorschlug, wiedergegeben. Der nahe Zusammenhang der Alkaloide der ersten Gruppe Chelidonin und Homochelidonin zur zweiten Gruppe Sanguinarin und Chelerythrin war ebenfalls von Gadamer richtig erkannt worden. Dahingegen war die Tatsache, daß die Basen der ersten Gruppe gleiche Summenformeln mit denen der dritten Gruppe aufweisen, nicht genügend berücksichtigt worden. Die Beziehungen zwischen den Basen der ersten und dritten Gruppe sind nun nicht auf den ersten Blick zu erkennen. Selbst jetzt, wo die Formelbilder der in Betracht kommenden 4 Alkaloide feststeht, ist nur der durch häufige phylogenetische Betrachtungsweisen Geschulte in der Lage, die versteckten verwandtschaftlichen Beziehungen zu erkennen. Phylogenetische Überlegungen hatte schon Gadamer [34]) angestellt. Er war von der Überlegung ausgegangen, daß die Basen der ersten und drit-

[34]) Gadamer: Arch. d. Pharm. **262**. 255 (1924).

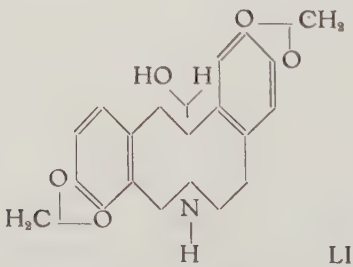
ten Gruppe von der Pflanze vermutlich aus denselben Bausteinen synthetisiert würden. Da die feststehende Konstitution des Protopins eine phylogenetische Entstehung dieser Base aus Phenylacetaldehyd, N-Methylphenyläthylamin und Formaldehyd wahrscheinlich machte, versuchte Gadamer aus diesen Bruchstücken zu einer Formel für das Chelidonin zu kommen und stellte als Arbeitshypothese eine Formel mit Phenanthrenring und stickstoffhaltigem Siebenerring auf. Diese Formel konnte aber späteren Untersuchungen nicht gerecht werden. v. Bruchhausen und Bersch gingen dahingegen von der Vorstellung aus, daß Protopin und Chelidonin vielleicht aus ein und derselben Muttersubstanz in der Pflanze gebildet werden könnten. Als mögliche Muttersubstanz für die Bildung von Protopin kommt das von Gadamer und Wachsmuth [35]) im Kraut von Corydalis cava aufgefundene Tetrahydrocoptisin (L) in Frage. In dieser Base ist das Stickstoffatom bicyklisch an 2 Sechsringe gebunden. Eine solche Konfiguration sollte analog der in vitro durchgeführten Synthese des Allocryptopins aus Tetrahydroberberin den Übergang in Protopin ermöglichen. Für die Bildung des Protopins aus Tetrahydrocoptisin in der Pflanze nehmen v. Bruchhausen und Bersch folgenden Weg an. Zunächst lagert sich an das Tetrahydrocoptisin (L) intermediär Wasser (LI) an, worauf unter Verschiebung der Hydroxylgruppe vom Stickstoffatom an ein benachbartes C-Atom eine sekundäre Base (LII) entsteht.



L.



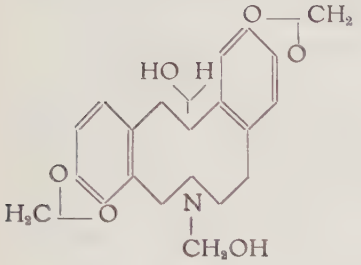
LI.



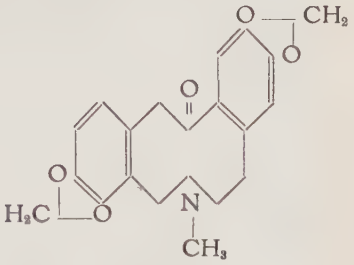
LII.

[35]) Wachsmuth: Diss. Marburg 1925.

Eine solche Umwandlung scheint für die Pflanze möglich, da bei der Bildung des Gärungsamylalkohols aus Leucin mit Hilfe der Aminoacidase eine ähnliche Reaktion durchgeführt wird. Durch Einwirkung von Formaldehyd auf die sekundäre Base (LII) sollte ein Methanolamin (LIII) entstehen, das durch intramolekulare Oxydation und Reduktion zum Protopin (LIV) führen dürfte.

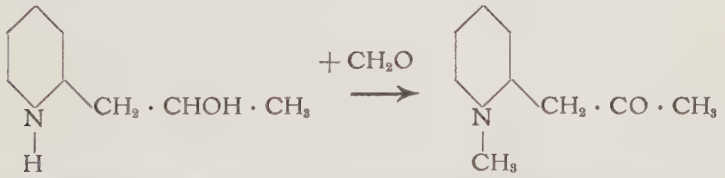


LIII.



LIV.

Die Annahme einer Stickstoffmethylierung mittels Formaldehyd ist gut denkbar, da Skita [36]) solche Methylierung mit Formaldehyd und katalytisch erregtem Wasserstoff bei sekundären Aminen durchführen konnte. Ein besonders schönes Beispiel für die oben angenommene innermolekulare Oxydation und Reduktion ist in einer Arbeit von K. Heß [37]) zu finden, der bei der Einwirkung von Formaldehyd auf α-Piperidylpropan-2-ol, also einer sekundären Base mit einer sekundären alkoholischen Gruppe, überraschenderweise ein Keton, nämlich α-N-Methylpiperidylpropan-2-on erhielt.



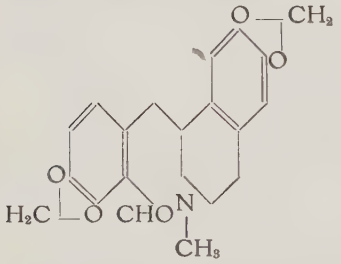
α-Piperidylpropan-2-ol α-N-Methylpiperidylpropan-2-on

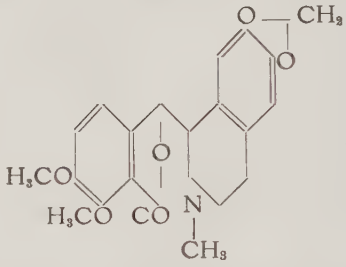
Bei dieser hypothetischen Entstehung des Protopins aus Tetrahydrocoptisin war in der Formel LI eine Verschiebung der Hydroxylgruppe vom Stickstoffatom an das C-Atom 3 angenommen worden. Da das Stickstoffatom mit noch 2 weiteren C-Atomen ver-

[36]) Skita: B. **62.** 1142. (1929).
[37]) K. Hess: B. **48.** 1886 (1915).

knüpft ist, sollte man auch die Möglichkeit der Wanderung der Hydroxylgruppe an diese C-Atome für wahrscheinlich halten. Läßt man nun die Hydroxylgruppe an das C-Atom 1 herantreten und nimmt die gleichen Umsetzungen vor, wie sie bei der Bildung des Protopins angenommen waren, so entsteht eine Formel LV, die die nahen Beziehungen zum Hydrastin (LVI) ohne Schwierigkeiten erkennen läßt.

XV.

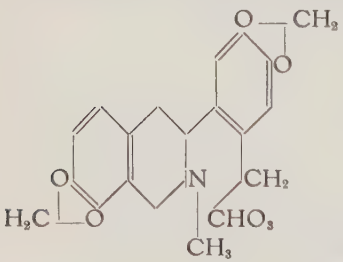




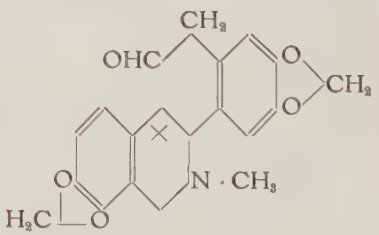
XVI.

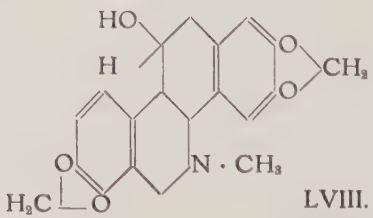
Somit kann die Entstehung der Basen Narcotin und Hydrastin auf diesem Wege möglich sein, womit eine Brücke geschlagen ist zwischen den Zehnerringalkaloiden und genannten Basen, die ebenfalls in den Pflanzen der Familie der Papaveraceen zu finden sind.

Schließlich kann man eine Wanderung des Hydroxyls in Formel LI an das C-Atom 5 vornehmen. Eine gleiche Reaktionsfolge wie sie in den ersten beiden Fällen vorgenommen wurde, führt zu einem Phenylacetaldehyd der Formel LVII, der bei einer innermolekularen Aldolkondensation in das Chelidonin (LVIII) übergehen sollte.



LVII.

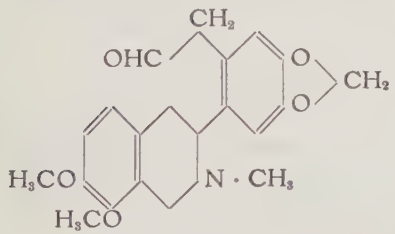




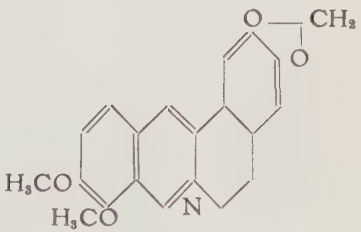
LVIII.

Eine solche Aldolkondensation ist nicht unwahrscheinlich, da die in Reaktion tretende Methylengruppe (mit x bezeichnet) benachbart einem Phenylrest steht. Auch im Äthylbenzol ist wie Bergmann [38]) zeigen konnte, die Methylengruppe reaktionsfähig genug, um mit Aldehyden zu reagieren. Ferner ist durch Arbeiten von Freund und Fleischer [39]) gezeigt worden, daß im Dihydroberberin an der gleichen Stelle des Moleküls eine große Reaktionsfähigkeit vorhanden ist, sodaß Jodmethyl eine Methylierung bewirkt.

Nach diesen von v. Bruchhausen und Bersch angestellten Überlegungen sollte die Synthese des Chelidonins keine Schwierigkeiten machen, wenn es gelingt, den Aldehyd (LVII) darzustellen. Hierfür käme als Ausgangsmaterial das Protopin in Frage. Da dieses nur sehr schwierig in genügender Menge zu beschaffen sein dürfte, wurde nicht die Synthese des Chelidonins, sondern die des Homochelidonins in Erwägung gezogen, für dessen Aufbau der Aldehyd (LIX) nötig ist. Das geeignete Ausgangsmaterial zur Darstellung des Aldehyds (LIX) sollte das häufige und verhältnismäßig billige Berberin (LX) sein. Dieses wurde nach einer Arbeit von Bersch [40]) über Acetonberberin und anschließende Hydrierung in Tetrahydroberberin (LXI) verwandelt. Über das Jodmethylat (LXII) hinweg läßt sich nach Pyman [41]) leicht eine Vinylseitenkettenbase der Formel LXIII gewinnen. Diese Base schien nach Versuchen von Perkin [42]) zur Darstellung des Aldehyds (LIX) brauchbar. Perkin hatte die Base LXIV mit Benzopersäure behandelt, in der Hoffnung, daß durch Anlagerung von Sauerstoff an die Stilbendoppelbindung die Bildung des Allocryptopins (LXVI) gelingen würde. Bei der Einwirkung von Benzopersäure entstand aber statt des erwarteten Stilbenoxyds ein Aminoxyd der Formel LXV.

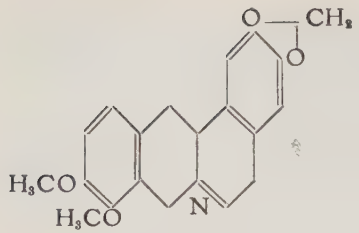


LIX.

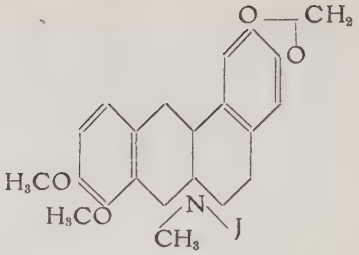


LX.

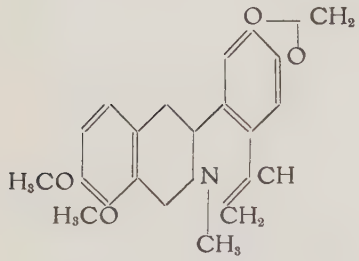
[38]) Bergmann: B. 63. 1174 (1930).
[39]) Freund u. Fleischer: A. 397. 1 und 409. 188.
[40]) Bersch: B. 70. 1125 (1937).
[41]) Pyman: Journ. of the Chem. Soc. London 103. 817—837. (1913) und C. 1913. II a. 783.
[42]) Perkin: Journ. of the Chem. Soc. London 1926. I. 449.



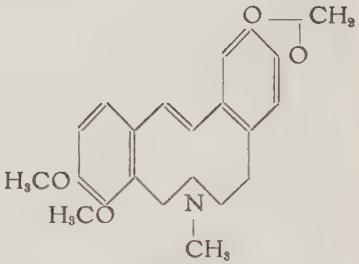
LXI.



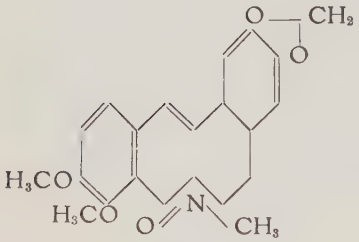
LXII.



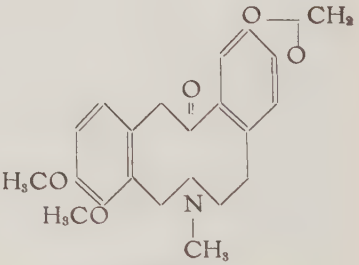
LXIII.



LXIV.



LXV.

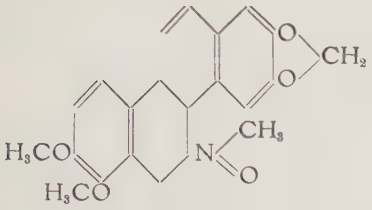


LXVI.

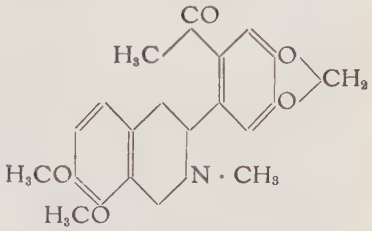
Beim Erhitzen mit Eisessig und konz. Salzsäure konnte jedoch das Aminoxyd in Allocryptopin übergeführt werden. Eine Erklärung für diese eigenartige Verschiebung des Sauerstoffatoms vom Stickstoff an ein C-Atom der Stilbendoppelbindung wird von Perkin nicht gegeben, dürfte aber auch schwer zu geben sein.

Durch die Arbeit von Perkin war gezeigt worden, daß eine innermolekulare Verschiebung des Sauerstoffatoms von Aminoxyden an eine reaktionsfähige Doppelbindung möglich ist. Somit durfte man hoffen, daß ein Aminoxyd der Base LXIII und LXVIII ebenfalls eine solche Reaktion ermöglichen sollte. Eine Umlagerung des Amin-

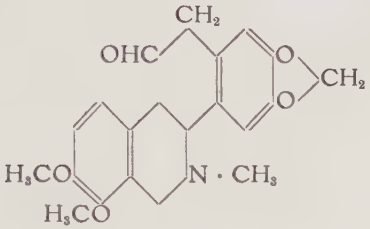
oxyds (LXVIII) sollte in unserm Fall entweder ein Keton der Formel LXIX oder den gewünschten Aldehyd LXX liefern.



LXVIII.

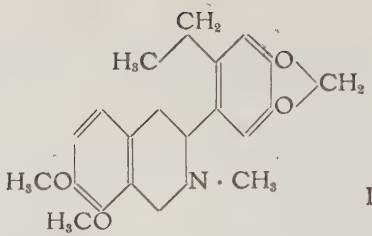


LXIX



LXX.

Die Darstellung des Aminoxyds (LXVIII) analog den Vorschriften Perkins ließ sich ohne Schwierigkeiten durchführen. Beim Eintragen der in Chloroform gelösten Base LXIII in eine ätherische Perbenzoesäurelösung schieden sich nach längerem Stehen Kristalldrusen ab, die das benzoesaure Salz des Aminoxyds darstellten. Die Kristalle schmolzen unter Braunfärbung bei 159—161°. Die Ausbeute war quantitativ. Aus diesem Salz läßt sich das freie Aminoxyd durch Behandeln mit heißer Natronlauge gewinnen, das aus Wasser umkristallisiert wurde. Das freie Aminoxyd kristallisiert mit Kristallwasser, das beim Trocknen in einer Trockenpistole langsam und nur teilweise abgegeben wird. Ein ganz wasserfreies Produkt ließ sich nicht erzielen. Daher ergaben die Verbrennungen je nach dem Grad der Trocknung die verschiedensten Werte. Trotzdem bestehen keine Bedenken, daß es sich beim Aminoxyd um einen andern Körper gehandelt haben könnte. Für die späteren Umsetzungen wurde aber immer das Aminoxydbenzoat benützt, das in seiner Konstitution einwandfrei feststeht; denn die katalytische Reduktion führte unter Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff zu einer bekannten Base der Formel LXXI, was nur bei der angegebenen Aminoxydformel LXVIII der Fall sein kann. Die Base LXXI schmolz den Literaturangaben entsprechend bei 101—102°.



LXXI.

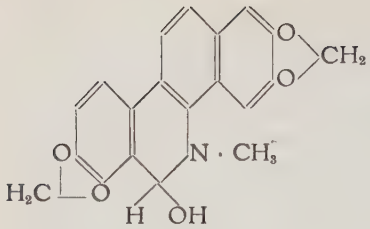
Die Umlagerung des Aminoxydbenzoats wurde analog den Vorschriften Perkins in Eisessig und konz. Salzsäure vorgenommen. Nach etwa $1^1/_2$-stündigem Kochen konnte durch Ammoniak ein Niederschlag erhalten werden, der sich bei längerem Stehen noch vermehrte. Er wurde in Äther aufgenommen und erschien nach dem Einengen des Lösungsmittels in langen derben weißen Nadeln, die bei 150° schmolzen. Die Ausbeute betrug etwa 50%. Eine Verbrennung ergab Werte, die auf einen Aldehyd der Formel LXX gut stimmten. Ein Keton der Formel LXIX, dessen Bildung ebenso wahrscheinlich war, konnte die Base 150° nicht sein, da sie Silbernitratlösung in starkem Maße reduzierte, eine Tatsache, die nur bei der Aldehydformel erklärlich ist. Um durch weitere Reaktionen die Anwesenheit der Aldehydgruppe nachzuweisen, wurde nach Rodionow und Korolew [43]) die Bildung eines Azlactons versucht. Genannte Forscher konnten zeigen, daß die an sich schon lange bekannten Kondensationsprodukte von Aldehyden mit Hippursäure in Essigsäureanhydrid, die sog. Azlactone, mit konz. Schwefelsäure eine intensive Rotfärbung ergeben. Diese Reaktion von Rodionow und Korolew schien für uns insofern wertvoll, als erstens durch diese Farbreaktion nur Aldehyde, aber keine Ketone erfaßt werden, und zweitens die Isolierung des Azlactons einen eindeutigen Beweis für das Vorliegen eines Aldehyds erbracht hätte. Die Anwendung der Rodionow'schen Reaktion auf die Base 150° ergab aber keine klare Entscheidung. Bei der Kondensation mit Hippursäure—Essigsäureanhydrid färbte sich die Lösung zwar dunkelgelbbraun, was mit der Bildung eines Azlactons, die gelbe Farbe besitzen, in Einklang stand, aber durch Zugabe von konz. Schwefelsäure trat nur ein Dunkelwerden, aber keine rote Färbung auf. Ebensowenig Erfolg hatten die Bemühungen, das vermutlich gebildete Azlacton zu isolieren. Es konnten nur Harze erhalten werden.

Deshalb wurde versucht, durch die Bildung eines Oxims eine Carbonylgruppe der Base 150° nachzuweisen. Da die gewöhnlichen Oximierungsmethoden nur unerfreuliche harzige Produkte lieferten,

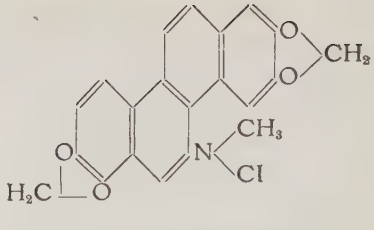
[43]) Rodionow u. Korolew: Zeitschr. f. angew. Chem. 1929. 1091.

wurde Hydroxylaminchlorhydrat in reinem Pyridin gelöst, mit trokkenem Natriumcarbonat versetzt und nach beendigter Kohlensäureentwicklung zu einer Lösung der Base 150° in Pyridin zugesetzt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbade wurde die Lösung der Verdunstung bei gewöhnlicher Temperatur überlassen. Es resultierten nicht ganz einheitliche Kristalle, die teilweise bei etwa 150° (Ausgangsbase), teils bei 181—182° schmolzen. Eine Stickstoffbestimmung der höher schmelzenden Kristalle lieferte einen Wert, der nur auf ein Stickstoffatom in dieser Verbindung schließen ließ. Somit kann man mit Sicherheit nur behaupten, daß keine Oximbildung bei diesem Versuch eingetreten war. Eine Vermutung über die Konstitution der höher schmelzenden Kristalle soll später ausgesprochen werden. Ähnlich höher schmelzende Kristalle konnten übrigens in den ätherischen Mutterlaugen der Kristallisationen der Base 150° in geringer Menge angetroffen werden. Vermutlich handelt es sich hier um das gleiche Produkt. Es sei nur bemerkt, daß die Base 150° außerordentlich empfindlich ist. Während ein Umkristallisieren aus Äther die Base unverändert läßt, tritt beim Umlösen aus Methanol eine Erniedrigung des Schmelzpunktes auf 95—102° ein. Dieser Körper wurde aber nicht weiter untersucht.

Außer der Reduktion von Silbernitrat war keine positive Reaktion zum Nachweis der vermuteten Aldehydgruppe geglückt. Starke Bedenken gegen die Aldehydformel tauchten aber auf, als die Feststellung getroffen werden konnte, daß die weiße Base 150° gelbe Salze liefert. Diese Tatsache, die kaum mit der Formel LXX erklärt werden konnte, ließ zunächst die Vermutung aufkommen, daß es sich bei der Base 150° um eine quartäre Verbindung handele, denn ähnliche Erscheinungen sind bei Hydrastinin, Cotarnin und bei den quartären Chelidoniumbasen Sanguinarin und Chelerythrin beobachtet worden. Diese quartären Basen lassen sich aus ihren rot bezw. gelb gefärbten Salzen mit Ammoniak in Freiheit setzen und in Äther aufnehmen. Beim Ansäuern der farblosen Carbinolbasen werden wieder die farbigen Salze zurückgebildet. Bei diesen Salzbildungen wird aber, wie am Beispiel des Sanguinarins gezeigt werden soll, Wasser abgespalten.

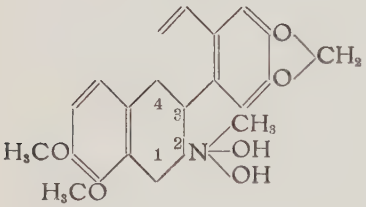


Carbinolbase

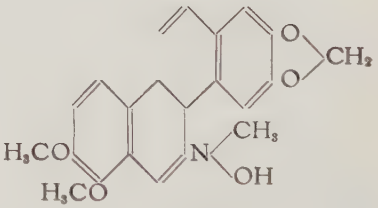


Sanguinarinchlorid

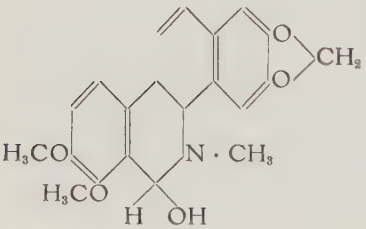
Die Bildung einer quartären Base aus dem Aminoxyd könnte man sich so vorstellen, daß nach Hydratisierung (LXXII) eine Wasserabspaltung von einer Hydroxylgruppe am Stickstoff und einem Wasserstoffatom eines benachbarten C-Atomes (LXXIII) eintritt. Beim Alkalisieren mit Ammoniak bildet sich dann die Carbinolbase LXXIV, die in unserem Fall die Formel der Base 150° darstellen sollte. Beim Ansäuern mit Salzsäure sollte sich unter Wasseraustritt entsprechend dem Übergang der farblosen Carbinolbase des Sanguinarins in rotes Sanguinarinchlorid ein gelbes Salz der Formel LXXV bilden.



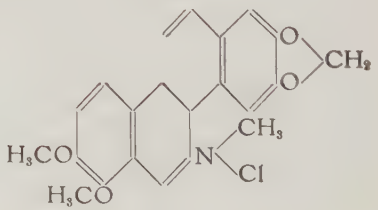
LXXII.



LXXIII.



LXXIV.

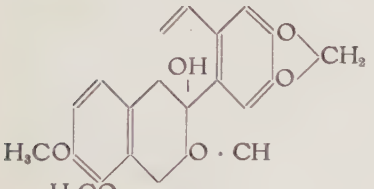


LXXV.

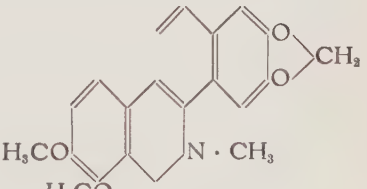
Es wurde deshalb das salzsaure Salz der Base 150°, das ziemlich schwer löslich ist, hergestellt und nach dem Trocknen bis zur Gewichtskonstanz verbrannt. Es zeigte sich hierbei, daß bei der Salz-

bildung keine Wasserabspaltung stattgefunden hatte. Nur die Annahme, daß ein Mol Kristallwasser im salzsauren Salz so fest gebunden ist, daß es auch bei stundenlangem Erhitzen in der Trockenpistole über Phosphorpentoxyd nicht abgegeben wird, ließe es zu, die Konfiguration einer Carbinolbase für die Base 150° zu postulieren. Eine eindeutige Entscheidung, daß die Base 150° keine Carbinolverbindung sein konnte, ließ sich aber durch die Bildung eines Jodmethylates erbringen, dessen Zersetzungspunkt unter vorheriger Dunkelfärbung bei etwa 190° gefunden werden konnte. Carbinolbasen gestatten aber keine Anlagerung von Jodmethyl.

Oben war angenommen worden, daß das hydratisierte Aminoxyd (LXXII) unter Wasserabspaltung nach dem C-Atom 1 hin in die Carbinolbase LXXIV übergehen könnte. Mit fast noch größerer Wahrscheinlichkeit läßt sich aber die Bildung einer Carbinolbase nach dem C-Atom 3 vermuten. Diese Carbinolbase (LXXVI) sollte leicht unter Bildung einer Stilbendoppelbindung Wasser abspalten.

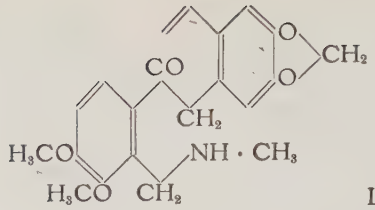


LXXVI.



LXXVII.

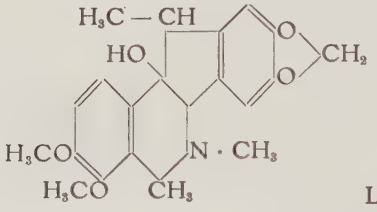
Eine solche Verbindung (LXXVII) besitzt nun mit Ausnahme der Substituenten dieselbe Konfiguration wie das Anhydrocryptopin, das Perkin (l. c.) eingehend untersucht hat. Das Anhydrocryptopin ist aber, wie Perkin zeigen konnte, zu mannigfachen Umlagerungen unter gleichzeitiger Anlagerung von Wasser fähig. Die entstehenden Produkte sind allerdings in ihrer Konstitution noch nicht sicher geklärt, doch konnte Perkin für einzelne dieser Substanzen einleuchtende Formeln aufstellen. Durch Kochen mit konz. Salzsäure kann Perkin 2 sekundäre Basen erhalten, die im Verhältnis der Keto-Enoltautomerie stehen. Die von Perkin aufgestellte Formel würde auf unsere Base (LXXVII) übertragen zu dem Bild LXXVIII führen.



LXXVIII.

Eine solche Struktur ist für die Base 150° nicht möglich, einmal weil die Reduktion von Silbernitrat nicht erklärlich ist, zum andern weil bei der Bildung eines Jodmethylates eine Methylgruppe mehr eintreten müßte, was nach dem Verbrennungswert des Jodmethylates nicht möglich ist.

Eine andere Umlagerung des Anhydrocryptopins hatte Perkin durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren erzielen können. Die von Perkin aufgestellte Formel würde in unserem Fall zu dem Bild LXXIX führen.



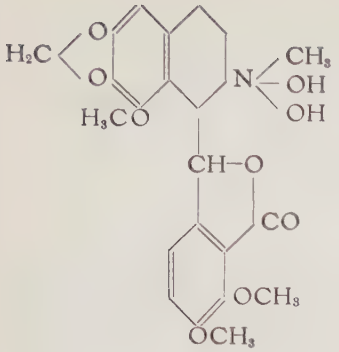
LXXIX.

Aber auch eine solche Formel kommt für die Base 150° nicht in Frage, denn erstens ist die Reduktion der Silbernitratlösung nicht möglich, zweitens bietet diese Formel keine Möglichkeit einer Hydrierung. Die Base 150° läßt sich aber, wie später noch näher beschrieben werden soll, hydrieren.

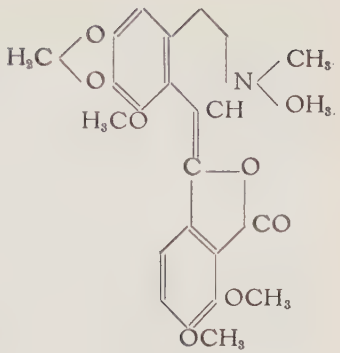
Zeitweilig wurde auch daran gedacht, daß die Base 150° ein Hydroxylaminderivat darstellen könnte. Durch eine Arbeit von Polonovski[44]) konnte bewiesen werden, daß das Narcotin-N-oxyd (LXXX) in ein Hydroxylaminderivat von der Formel LXXXII übergeht.

---

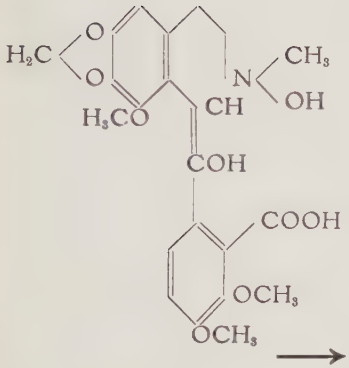
[44]) Polonovski: C. 1930. I. 2255.

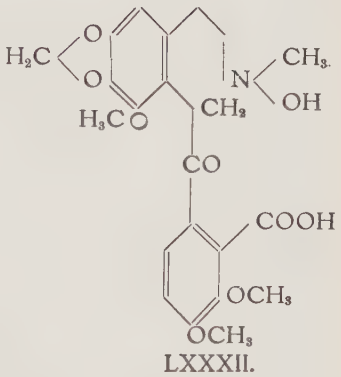


LXXX.



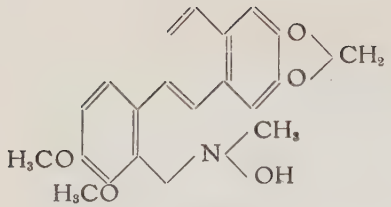
LXXXI.



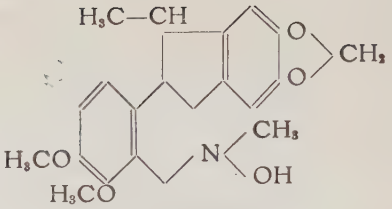


LXXXII.

Bei dieser Umwandlung kann man folgenden Reaktionsverlauf annehmen. Das hydratisierte Aminoxyd (LXXX) verschiebt eine Hydroxylgruppe vom Stickstoffatom an das benachbarte Benzylkohlenstoffatom unter Lösung der Bindung zwischen Stickstoff und Kohlenstoff. Anschließende Wasserabspaltung führt zu LXXXI. Die Aufsprengung des Lactonringes ergibt dann über die Enol- die Ketoform LXXXII. Eine analoge Umwandlung sollte bei unserem Aminoxyd zu einer Formel LXXXIII führen. Diese Formel könnte zwar die Reduktion der Silberlösung erklären, aber sie stand nicht im Einklang mit dem Ergebnis der Hydrierung, bei der nur 1 Mol Wasserstoff aufgenommen wurde, während die Formel LXXXIII 3 Mol Wasserstoff zuläßt.



LXXXIII.



LXXXIII a.

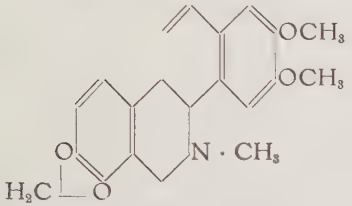
Eine Isomerisierung der Base LXXXIII zu LXXXIII a, wie sie analog einer Umlagerung von Perkin beim Anhydrocryptopin denkbar wäre, würde zwar nur die Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff rechtfertigen, jedoch läßt sich bei dieser Formel nicht die Gelbfärbung der Salze erklären.

Die Hydrierung der Base 150° wurde in essigsaurer Lösung sowohl mit Palladiumtierkohle wie mit Platinoxyd als Katalysator vorgenommen. Dabei wurde in beiden Fällen die für 1 Mol Wasserstoff berechnete Menge aufgenommen. Die ursprünglich gelbe Salzlösung war nach der Hydrierung vollkommen farblos. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurden die essigsauren Lösungen mit Ammoniak gefällt und ausgeäthert. Beim Verdunsten des Äthers kristallisierte in 2 Fällen eine Base in Kristalldrusen, die aus kleinen Nädelchen bestanden, vom Schmelzpunkt 123—125° aus. In einem Fall konnte dahingegen bei etwa gleicher Verarbeitung ein in einzelnen kurzen Prismen erscheinender Stoff vom Schmelzpunkt 154—156° gefaßt werden. Beide Körper sind trotz der verschiedenen Schmelzpunkte identisch, denn die Substanz vom Schmelzpunkt 123—125° geht bei mehrwöchentlichem Stehen im Exsiccator in die Base vom Schmelzpunkt 154—156° über. Bei diesem Übergang ist nun kein nennenswerter Verlust an Gewicht festzustellen, sodaß der Körper vom Schmelzpunkt 123—125° nicht eine Kristallwasser oder Kristalläther enthaltende Verbindung der höher schmelzenden Substanz darstellt. Auch stimmen die Mikroanalysen beider Substanzen gut überein. Somit können die beiden Schmelzpunkte nur durch das Auftreten eine Polymorphie erklärt werden.

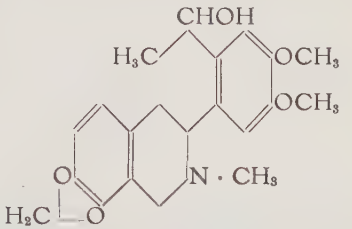
Die Summenformel der hydrierten Base besitzt 2 Wasserstoffatome mehr als die der Base 150°. Eine Wasserabspaltung, wie sie leicht denkbar war, hatte bei der Hydrierung nicht stattgefunden. Die hydrierte Base wurde das Ausgangsmaterial für die späteren Versuche, nachdem weitere spekulative Überlegungen die Aufstellung einer hypothetischen Formel für die Base 150° ermöglicht hatten.

In der schon häufig zitierten Arbeit von Perkin konnte dieser

Forscher zeigen, daß das Dihydroanhydrocryptopin (LXXXIV) in der Lage ist, beim Kochen mit verdünnten Säuren Wasser anzulagern und damit in eine Verbindung von der wahrscheinlichen Formel LXXXV überzugehen.

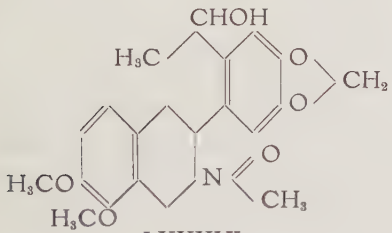


LXXXIV.

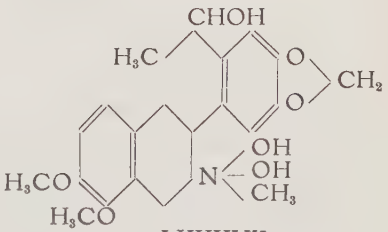


LXXXV.

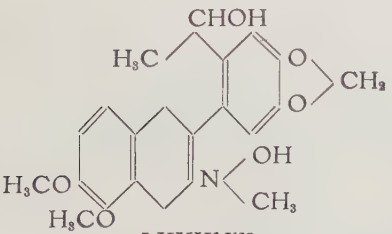
Es war nach diesem Versuch von Perkin daher mit der Möglichkeit zu rechnen, daß beim Erhitzen des Aminoxyds (LXVIII) zunächst eine Wasseranlagerung an die Vinylseitenkette stattfindet und erst in zweiter Linie eine Veränderung der Aminoxydgruppierung eintritt. Nimmt man einen solchen Reaktionsverlauf an, so kommt man bei einer Hydratisierung der Vinylseitenkette zunächst zu einer Formel LXXXVI. Der Sauerstoff des Aminoxyds muß jetzt mit 2 Wasserstoffatomen des Moleküls als Wasser austreten, um die richtige Summenformel der Base 150° zu liefern. Eine solche Wasserabspaltung erscheint am verständlichsten bei dem in den Formeln LXXXVI—XC wiedergegebenen Reaktionsverlauf.



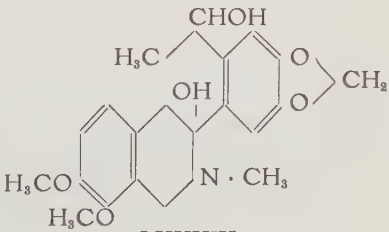
LXXXVI.



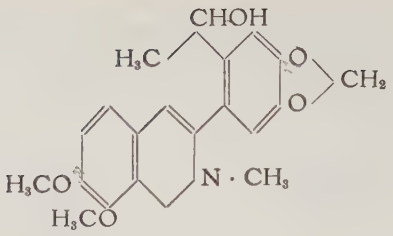
LXXXVII.



LXXXVIII.



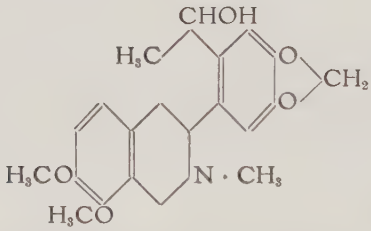
LXXXIX.



XC.

Die Formel XC wird nun den Eigenschaften der Base 150° in weitem Umfang gerecht. Sie erklärt das Versagen der Azlacton- und Oximbildung, die Hydrierung unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff und die Reduktion der Silbernitratlösung, da Dihydroberberin in gleicher Weise mit Silbernitratlösung reagierte. Eine weitere Analogie mit Dihydroberberin besteht darin, daß die Salze der farblosen Base 150° gelb gefärbt sind, eine Erscheinung, die auch bei dem in reinem Zustand farblosen Dihydroberberin auftritt.

Der hydrierten Base sollte jetzt die Formel XCI zukommen.



XCI.

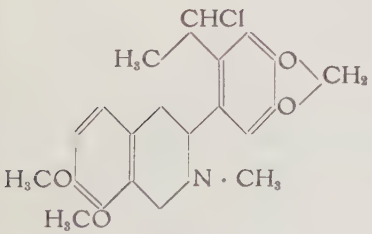
Zum Nachweis der in dieser Formel erhaltenen alkoholischen Hydroxylgruppe wurde eine Acetylierung mittels Essigsäureanhydrid und einem Tropfen konz. Schwefelsäure vorgenommen. Das erhaltene Acetylderivat konnte leider nicht kristallin erhalten werden, ergab aber beim Verseifen die hydrierte Base zurück.

Wenn es gelang, aus der hydrierten Base Wasser abzuspalten unter Bildung einer Vinylseitenkette, so mußte man zu der ursprünglich zur Herstellung des Aminoxyds verwendeten Des-Base mit Vinylseitenkette (LXIII) vom Schmelzpunkt 113° zurückkommen. Eine Hochvakuumdestillation ließ die hydrierte Base unverändert übergehen. Beim Kochen einer benzolischen Lösung mit Phosphorpentoxyd trat ebenfalls keine Reaktion ein.

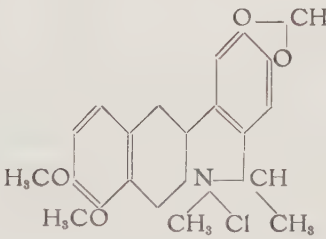
Da die Wasserabspaltung demnach nicht leicht zu bewerkstelligen war, wurde versucht die alkoholische Hydroxylgruppe durch Chlor

zu ersetzen, um bei einer anschließenden Hydrierung durch Ersatz des Chlors mit Wasserstoff zu der bekannten Base Dihydro-des-N-methyltetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 102° zu kommen, die auch bei der Hydrierung des Aminoxydbenzoats erhalten worden war. Zu diesem Zwecke wurde die hydrierte Base mit Phosphortrichlorid in Chloroform versetzt. Nach mäßigem Erwärmen auf dem Wasserbade und mehrstündigem Stehenlassen wurde die Chloroformlösung mit Ammoniak zur Entfernung des überschüssigen Phosphortrichlorids durchgeschüttelt. Hierauf wurde mit Salzsäure die Base dem Chloroform entzogen und die salzsaure Lösung der Hydrierung unterworfen. Es konnte aber keine merkliche Wasserstoffaufnahme erzielt werden. Daher wurde nach Abfiltrieren vom Katalysator die Base mit Ammoniak in Freiheit gesetzt und ausgeäthert. Aus der ätherischen Lösung konnte die hydrierte Base nur teilweise unverändert wiedergewonnen werden. Ein Teil der angewandten hydrierten Base hatte sich dagegen, wie sich leicht feststellen ließ, quarternisiert, denn die ammoniakalische wässerige Lösung der Chloroformausschüttelung ergab nach dem Ansäuern mit Meyers Reagens eine starke Fällung.

Betrachtet man die Formel der hydrierten Base XCI, so ist eine Quarternisierung mit Phosphortrichlorid gut denkbar. Zunächst wird die alkoholische Hydroxylgruppe durch Chlor (XCII) ersetzt und das Benzylchlorid isomerisiert sich zu der quartären Base XCIII.

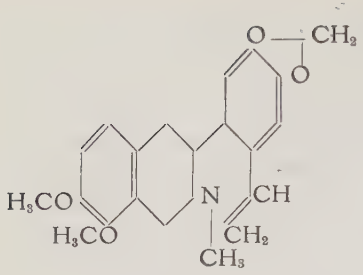


XCII.

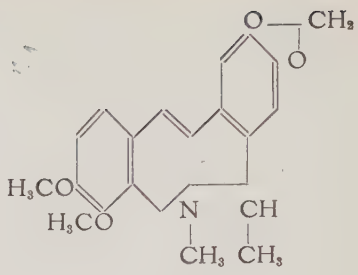


XCIII.

Eine solche Verbindung sollte nun beim Verkochen mit Natronlauge einen Hofmann'schen Abbau zu einer tertiären Base eingehen können. Bei der Formel XCIII ist nun ein Hofmann'scher Abbau nach zwei Richtungen möglich und man kann mit der Bildung der beiden tertiären Basen XCIV und XCV rechnen.

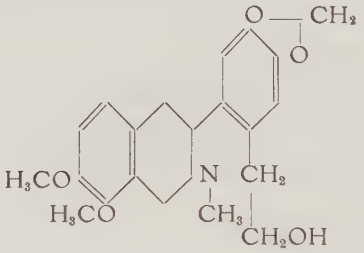


XCIV.



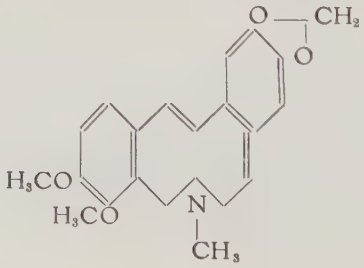
XCV.

Die Base XCIV ist aber das Des-N-methyltetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 113°. Durch eine Isolierung dieser Base bei der Verkochung der quarternisierten Base wäre die Formel der hydrierten Base XCI im wesentlichen bewiesen gewesen. Nur die Stellung der alkoholischen Hydroxylgruppe konnte noch anders sein, nämlich der Formel XCVI entsprechend.



XCVI.

War letztere Formel für die hydrierte Base zutreffend, so hätte die Quaternisierung zum Tetrahydroberberinchlormethylat geführt und eine Verkochung mußte nur die Vinylseitenkettenbase 113° ergeben, da die ebenfalls mögliche Zehnerringbase XCVII bei einer Verkochung des Tetrahydroberberinchlormethylats nicht auftritt.



XCVII.

Zur Verkochung der quarternisierten Base wurde die ammoniakalische Lösung, die bei der Ausschüttelung der Chloroformlösung erhalten worden war, mit Ätznatron versetzt und eingekocht. Hierbei schied sich ein braunes Öl ab, das beim Erkalten erstarrte. Es handelt sich um eine tertiäre Base, die in Essigsäure löslich und mit Ammoniak fällbar ist. Nach dem Aufnehmen in Äther hinterließ dieser beim Eindunsten am Rande des Gefäßes Kristalle, die bei 139—142° schmolzen, während am Boden desselben sich scheinbar uneinheitliche Kristalle mit einem unscharfen Schmelzpunkt von 95—110° abgeschieden hatten. Da sich bei der Verkochung der quarternisierten Base offensichtlich 2 verschiedene tertiäre Basen gebildet hatten, wurden sie zur Trennung erneut in Essigsäure aufgenommen und mit Salzsäure versetzt, in der Hoffnung, daß das vermutete Des-N-methyltetrahydroberberin, das ein schwerlösliches salzsaures Salz bildet, bei dieser Behandlung ausfallen würde. Tatsächlich konnte durch die Zugabe von verdünnter Salzsäure eine Fällung erzielt werden. Nach dem Absaugen wurde das erhaltene Salz für sich allein nach dem Versetzen mit Ammoniak ausgeäthert. Bei dem Verdunsten des Äthers erschienen jetzt kleine Kristallwarzen, die für das Des-N-methyltetrahydroberberin charakteristisch sind. Der Schmelzpunkt lag bei 110—112°. Ein Mischschmelzpunkt mit reinem Des-N-methyltetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 113° ergab keine Depression. Man darf daher das Vorliegen der Des-Base mit Vinylseitenkette als bewiesen annehmen, zumal eine Mikroanalyse richtige Werte lieferte.

Die vom salzsauren Salz der Vinylseitenkettenbase abfiltrierte Lösung mußte die zweite tertiäre Base enthalten. Durch Fällen mit Ammoniak und Ausäthern konnten beim Verdunsten des Äthers sehr schön ausgebildete größere quadratische Blättchen erhalten werden, die bei 142—143° schmolzen, unter vorherigem Sintern bei 140°. Bei dieser Base muß es sich, wie eine Verbrennung zeigte, um den Körper der Formel XCV handeln. Die Zehnerringbase der Formel XCVII, die zunächst auch noch in Betracht kam; ist aus folgenden zwei Gründen unmöglich: Erstens schmilzt die Zehnerringbase schon bei 133—134°, zweitens ist bei einer Verkochung mit Natronlauge unter gewöhnlichem Druck aus Tetrahydroberberinchlormethylat stets nur eine Base und zwar die Des-Base mit Vinylseitenkette erhalten worden. Mit der neuen Base vom Schmelzpunkt 142—143° ist daher zum ersten Mal ein stickstoffhaltiger Neunerring in der Alkaloidchemie aufgetaucht. Die Ausbeute der beiden Verkochungsprodukte stand etwa im Verhältnis 2 : 1, wobei durch den Hofmann'schen Abbau die Neunerringbase bevorzugt wurde.

Durch die Klärung der beiden Verkochungsprodukte der quarternisierten Base läßt sich jetzt auch für die ursprüngliche Umlagerungsbase aus dem Aminoxyd vom Schmelzpunkt 150° die Formel festlegen. Sie ist durch das Bild XC wiedergegeben. Bei dem anfangs erwähnten höher schmelzenden Produkt vom Schmelzpunkt 181° kann es sich um ein Oxydationsprodukt handeln, da Dihydroberberinderivate zu solchen Reaktionen neigen. Die hydrierte Base entspricht der Formel XCI.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Eine Totalsynthese des Chelidonins oder Homochelidonins aus einfachen Bausteinen dürfte auf außerordentliche Schwierigkeiten stoßen. Der Versuch durch Umwandlung des Berberins zum Homochelidonin zu gelangen, ist als gescheitert zu betrachten, hat aber zu der Auffindung recht interessanter Abwandlungsprodukte geführt, von denen der zum ersten Mal in der Alkaloidchemie aufgefundene stickstoffhaltige Neunerrring besonders bemerkenswert erscheint.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des 2,3-Dimethoxy-benzaldehyd.

Als Ausgangsmaterial stand 2-Oxy-3-methoxy-benzaldehyd (o-Vanillin) zur Verfügung. Die Methylierung des o-Vanillins erfolgte in ähnlicher Weise wie die des Vanillins nach Kostanecki und Tambor (l. c.). Die Darstellung des o-Veratrumaldehyds auf diesem Wege liefert bessere Ausbeuten als die von Rupp und Link [45]) angegebene Methode.

50 g 2-Oxy-3-methoxy-benzaldehyd werden auf dem Wasserbade bei gelinder Wärme geschmolzen und mit 83 g frisch destilliertem Dimethylsulfat vermischt. Zu dieser Mischung läßt man langsam 75 g heiße 50%ige Kalilauge fließen. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade tritt alsbald lebhafte Reaktion ein. Ist alle Lauge zugesetzt und die Reaktion beendet, gießt man die Mischung in Wasser und macht deutlich alkalisch. Den methylierten Aldehyd schüttelt man mit Äther aus. Durch Ansäuern der wässrigen Flüssigkeit und wiederholtes Ausschütteln mit Äther läßt sich der nicht umgesetzte Aldehyd quantitativ zurückgewinnen.

Durch Destillation mit Wasserdampf wird der 2,3-Dimethoxy-benzaldehyd rein erhalten, der in sehr schönen weißen Nadeln kristallisiert. Der Schmelzpunkt liegt bei 54—55°.

Darstellung des 2,3-Dimethoxy-benzylalkohols durch katalytische Reduktion mit Platinoxyd.

Der Alkohol läßt sich auf sehr leichte Weise durch katalytische Reduktion des entsprechenden 2,3-Dimethoxy-benzaldehyds erhalten. (A. Kaufmann und H. Müller l. c.).

An Stelle des sehr umständlich herzustellenden Löw'schen Platinschwarz kann man mit gutem Erfolg nach Karl Beyer [46]) das nach

[45]) Rupp u. Link: Arch. d. Pharm. 253. 35 (1915).
[46]) Karl Beyer: Diss. Würzburg 1936.

einer Vorschrift im Journal f. prakt. Chem. 143. 10 hergestellte Platinoxyd verwenden.

0,3 g Platinoxyd werden in Äthylalkohol in Wasserstoffatmosphäre reduziert und zu dem frisch reduzierten Katalysator läßt man während des Schüttelns tropfenweise die alkoholische Lösung des 2,3-Dimethoxy-benzaldehyds fließen. Die Wasserstoffaufnahme ist sehr regelmäßig. Die Reduktion ist vollkommen und die Ausbeute war quantitativ. Der Dimethoxy-benzalalkohol kristallisierte nach dem Einengen der alkoholischen Lösung in schönen seideglänzenden Nadeln und zeigte einen Schmelzpunkt von 49—50°.

Darstellung von 2,3-Dimethoxy-benzylchlorid.

Nach einer Arbeit von A. Kaufmann und H. Müller[47]) sollte 2,3-Dimethoxy-benzylchlorid gewonnen werden. Das resultierende Öl war aber nach dieser Vorschrift dunkelgefärbt und zum Teil verharzt. Ich versuchte deshalb die Umsetzung in einem Verdünnungsmittel vorzunehmen und benützte dazu nachstehende Vorschrift, die mit guten Ausbeuten das richtige Produkt lieferte.

Zu einem Gemisch von 6,5 g Thionylchlorid und 0,2 g Calciumchlorid ließ ich langsam 8,25 g Dimethyl-benzylalkohol gelöst in 80 ccm Äther eintropfen. Die Reaktion begann sofort mit einer ruhigen Gasentwicklung. Die Geschwindigkeit des Zufließens wurde so reguliert, daß die Temperatur der Mischung, die gelegentlich umgeschüttelt wurde, nicht über 40° betrug. Nach dem Zutropfen ließ man das Gemisch $^1/_2$ Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf wurde noch etwas trockener Äther und 0,5 g Calciumcarbonat hinzugegeben. Am andern Morgen wurde die ätherische Lösung filtriert und vorsichtig zunächst mit Wasser und dann solange mit Sodalösung geschüttelt, bis kein Verbrauch an Soda mehr eintrat. Nunmehr wurde mit Chlorcalcium getrocknet und der Äther zunächst bei gwöhnlichem und zum Schluß unter vermindertem Druck verdampft. Es resultierte ein grünlich fluoreszierendes Öl, das bei der Vakuumdestillation vollkommen farblos und bei dem von Kaufmann und Müller (l. c.) entsprechenden Siedepunkt überging. Von dem gewonnenen Produkt ist noch erwähnenswert, daß es noch stärker als der entsprechende Aldehyd Augen und Schleimhäute reizt und, auf die Haut gebracht, selbst noch in verdünnter Lösung lange Zeit ein brennendes Gefühl hervorruft.

---

[47]) Kaufmann u. Müller: B. 51. 123 (1918).

Darstellung des 2,3-Dimethoxy-benzyl-phenyläthers.

Das ölige 2,3-Dimethoxy-benzylchlorid wurde in Toluol gelöst, mit der eineinhalbfachen Menge errechneten Phenolnatriums langsam versetzt und am Rückflußkühler $^3/_4$ Stunden erhitzt. Nach Abkühlung wurde vom ungelösten Produkt abfiltriert und die Lösung mit Äther verdünnt. Sodann schüttelte man zuerst 2 mal mit 5%iger Salzsäure und dann mit 5%iger Natronlauge aus. Die gelbe Lösung wurde nun vom Lösungsmittel abdestilliert und es resultierte ein Öl, das bei 18 mm Druck bei 206—208° mit gelber Farbe überging. Da sich im übergehenden Öl einige Kristalle bildeten, die wie unten angegeben sich als Umlagerungsprodukt erwiesen, wurde das Öl mit Äther aufgenommen und zweimal mit 5%iger Natronlauge ausgeschüttelt. Die Elementaranalyse des nach dem Abdunsten des Lösungsmittels erhaltenen Öles zeigt folgende Ergebnisse:

4,934 mg Subst. 13,3 mg CO_2 2,93 mg H_2O

$C_{15}H_{16}O_3$ (244,1)

Ber. C = 73,73% H = 6,61%

Gef. C = 73,52% H = 6,64%

Darstellung von 2,3-Dimethoxy-2′-oxy-diphenylmethan.

Bei der Darstellung des 2,3-Dimethoxy-benzyl-phenyläthers schieden sich bei der Vakuumdestillation im Auffanggefäß Kristalle aus. Diese ließen sich durch Natronlauge ausschütteln. Nach dem Ansäuern fiel ein Körper aus, der durch seine Löslichkeit in Natronlauge und Unlöslichkeit in Natriumcarbonatlösung als ein Phenol erkannt werden konnte. Zweifelsohne ist dieser Körper durch die von Claisen entdeckte Phenolätherumlagerung entstanden und muß daher 2,3-Dimethoxy-2′-oxy-diphenylmethan sein. Eine weitere Menge dieses Produktes konnte bei der Aufarbeitung der ersten Ausschüttelung mit Natronlauge bei der Darstellung des Phenyläthers gewonnen werden. Der 2,3-Dimethoxy-benzyl-phenyläther lagerte sich etwa zur Hälfte in das Phenol um. Das Produkt kristallisiert aus verdünntem Methylalkohol in schönen weißen Blättchen und schmilzt bei 106—107°. Eine Verbrennung brachte folgende Ergebnisse:

4,980 mg Subst. 13,455 mg CO_2 3,000 mg H_2O

$C_{15}H_{16}O_3$ (244,1)

Ber. C = 73,73% H = 6,61%

Gef. C = 73,70% H = 6,73%

Darstellung des 2,3-Dimethoxy-benzyl-äthyläthers.

Das für die Darstellung des 2,3-Dimethoxy-benzyl-äthyläthers nötige Natriumäthylat wurde durch Eintragen von 2,5 g metallischem Natrium in 50 ccm absolutem Alkohol hergestellt. In diese Natriumäthylatlösung wurde das 2,3-Dimethoxy-benzylchlorid gegeben und etwa $^1/_2$ Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Schon nach einigen Minuten begann sich Natriumchlorid abzuscheiden. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Mischung mit Wasser verdünnt, wobei der 2,3-Dimethoxy-benzyl-äthyläther als gelbliches Öl ausfiel. Durch Ausschütteln mit Äther, Trocknen der ätherischen Schicht mit Natriumsulfat und Abdunsten des Äthers wurde der Dimethoxy-benzyl-äthyläther gewonnen. Das Öl destillierte im Vakuum bei 17 mm Druck bei 139° als farblose Flüssigkeit über.
Kohlenwasserstoffbestimmung:

5,035 mg Subst. 12,39 mg CO_2 3,730 mg H_2O
$C_{11}H_{16}O_3$ (196,1)
Ber. C = 67,30% H = 8,22%
Gef. C = 67,11% H = 8,28%

Methoxylbestimmung:

6,30 mg Subst. 28,90 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$
$C_{11}H_{16}O_3$ (196,1)
Ber. 3 OCH_3 = 47,4%
Gef. 3 OCH_3 = 47,5%

Versuch der Darstellung des 2,3-Dimethoxy-6-azeto-benzyl-äthyläthers.

Analog einer Vorschrift von F. v. Bruchhausen [48]), der aus 2,3-Dimethoxy-toluol mit Acetylchlorid und Aluminiumchlorid 6-Azeto-2,3-dimethoxy-toluol bekam, sollte das gewünschte Produkt hergestellt werden. Zu diesem Zwecke wurden 5 g 2,3-Dimethoxy-benzyl-äthyläther mit 3 g Acetylchlorid und 15 ccm Schwefelkohlenstoff versetzt und in kleinen Anteilen 3 g Aluminiumchlorid hinzugefügt, wobei eine tiefrote Farbe entstand. Nachdem unter fortgesetzter Kühlung die Gesamtmenge des Aluminiumchlorids eingetragen war, wurde der Kolben in einem Wasserbade von 40—50° 12 Stunden erwärmt und dann die Masse mit Eis und verdünnter Salzsäure zer-

[48]) F. v. Bruchhausen: Arch. d. Pharm. **263**. 595 (1925).

setzt. Es wurde mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen, getrennt und der Äther abdestilliert. Es entstanden harzige Produkte, die nicht zur Kristallisation zu bringen waren und bei einer Vakuumdestillation sich zersetzten. Bei einem zweiten Versuch wurden die Reaktionsprodukte nur 4 Stunden lang erwärmt, aber auch hier war das Ergebnis negativ.

Darstellung von Hemipinimid.

Nach einer Vorschrift von Liebermann[49]) wurden 10 g Opiansäure in 90 g 80%igem Alkohol gelöst und mit 3 g salzsaurem Hydroxylamin 2—3 Stunden am aufsteigenden Kühler gekocht. Schon während des Kochens begannen sich nach einiger Zeit weiße seideglänzende Nadeln abzuscheiden, die sich bis zum Breiigwerden des Kolbeninhalts vermehrten. Dieser erstarrte beim Erkalten fast ganz. Nach dem Absaugen der Kristalle konnte durch Zusatz von 1 g Hydroxylaminsalz zur Mutterlauge und Weiterkochen der letzteren weiteres Hemipinimid gewonnen werden. Die gebildeten Kristalle wurden mit Wasser ausgewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Es bildeten sich feine farblose Nadeln, die bei 228—230° schmolzen. Die Ausbeute betrug 7,3 g.

Darstellung von Oxyhemipinimidin.

Unter Berücksichtigung einer Arbeit von A. Reissert (l. c.), die die Darstellung von Oxyphthalimidin aus Phthalimid beschreibt, wurden 4,1 g Hemipinimid langsam unter mechanischem Rühren in ein Gemisch von 20 ccm 2/n Natronlauge und 1,8 g Zinkstaub eingetragen, wobei durch Einstellen in kaltes Wasser gekühlt wurde. Nach weiterem halbstündigem Rühren wurde vom ungelösten Zink abfiltriert und unter sorgfältiger Vermeidung von Erwärmung soviel konzentrierte Salzsäure zugesetzt, daß Kongopapier deutlich blau gefärbt wurde. Dabei fiel das Reduktionsprodukt als weiße Kristallmasse aus. Diese wurde abgesaugt und aus wasserhaltigem Methanol umkristallisiert. Es entstanden feine farblose kristalline Nadeln, die einen Schmelzpunkt von 184—185° zeigten. Die Ausbeute betrug 3 g. Die Verbrennung ergab folgende Werte:

I 5,214 mg Subst. 10,965 mg CO_2 2,460 mg H_2O
II 4,515 mg Subst. 9,505 mg CO_2 2,130 mg H_2O

$C_{10}H_{11}O_4N$ (209,1)

[49]) Liebermann: B. 1886. 2278.

Ber. C = 57,40% H = 5,30%
Gef. I C = 57,39% H = 5,28%
II C = 57,43% H = 5,28%

Reduktion von Oxyhemipinimidin zum Hemipinimidin.

1 g Oxyhemipinimidin wurde in 50 ccm Eisessig gelöst und mit wenig verdünnter Salzsäure versetzt. In Wasserstoffatmosphäre und Platinoxyd als Katalysator wurde die Lösung geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte nur sehr langsam und hörte schon etwa bei der Hälfte der errechneten Menge Wasserstoff auf. Der Katalysator wurde durch Absaugen entfernt und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Aus Methanol umkristallisiert schmolz das so gewonnene Hemipinimidin bei 179—181°. Die Ausbeute betrug 0,2 g und entsprach somit nur 20% der angewandten Substanz. Daneben konnte noch 0,3 g Ausgangsmaterial gewonnen werden.

Analyse:
4,556 mg Subst. 10,370 mg CO_2 2,300 mg H_2O
$C_{10}H_{11}O_3$ (193,08)
Ber. C = 62,15% H = 5,74%
Gef. C = 62,08% H = 5,65%

Einwirkung von Salzsäure auf Oxyhemipinimidin.

Um durch Einwirkung von Salzsäure zum Pseudoopiansäureamid zu gelangen, wurden 0,2 g Oxyhemipinimidin mit 7,5 ccm verdünnter Salzsäure und 2,5 ccm Wasser eine halbe Stunde lang gekocht. Nach dem Erkalten kristallisierten langsam weiße Kristalle aus, die aus Methanol umkristallisiert bei 246—250° schmolzen. Dieses Produkt entsprach aber nicht der erwarteten Formel $C_{10}H_{11}O_4N$ (XLI), sondern es entstand ein Körper, der nach Verbrennung und Molekulargewichtsbestimmung die Summenformel $C_{20}H_{20}O_7N_2$ besitzt. Ich darf hierbei auf den theoretischen Teil verweisen. Die Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung brachte folgende Ergebnisse:

5,215 mg Subst. 11,505 mg CO_2 2,390 mg H_2O
$C_{20}H_{20}O_7N_2$ (400,16)
Ber. C = 60,00% H = 5,04%
Gef. C = 60,17% H = 5,13%

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:

0,67 mg Subst. 5,9 mg Campfer (F. P. = 176°)
Δ = 11°, gefunden 411.
Δ = 11,5°, gefunden 395.

Darstellung von Mekoninsäurenitril.

Zur Darstellung des Nitrils der Opiansäure wurde 1 g Opiansäure in 25 ccm Essigäther gelöst und dann 3 g technische konz. Natriumbisulfitlauge zugesetzt. Die Lösung wurde nun unter häufigem kräftigen Schütteln stehen gelassen. Nach 4—5 Stunden scheidet sich die Natriumbisulfitverbindung langsam ab. Nach dem Absaugen wurde diese Doppelverbindung sofort mit Natriumcyanid umgesetzt, indem man sie in möglichst wenig Wasser löste und hierauf eine konz. Lösung von 0,5 g Natriumcyanid dazu gab. Bedingung bei dieser Umsetzung ist, daß die Temperatur nicht über 15° steigt, weil sonst farbige und z. T. verharzte Produkte entstehen. Das Nitril scheidet sich beim Stehenlassen langsam in schönen weißen Kristallen ab. Der Schmelzpunkt liegt bei 98—99°. Eine Verbrennung lieferte untenstehende Werte:

4,565 mg Subst. 10,080 mg CO_2 1,730 mg H_2O
$C_{11}H_9O_4N$ (219,07)
Ber. C = 60,25% H = 4,14%
Gef. C = 60,22% H = 4,24%

Verseifung des Nitrils zur Mekonincarbonsäure und Methylierung zum entsprechenden Ester.

2 g Mekoninsäurenitril wurden in 10 ccm konz. Salzsäure gelöst und 5 Min. lang im Sieden erhalten. Die Mekonincarbonsäure kristallisierte beim Erkalten der Lösung langsam aus und zeigte einen Schmelzpunkt von 110—112°. Diese Säure wurde nun mit Benzol gekocht und hatte auskristallisiert einen Schmelzpunkt von etwa 150°, der aber nicht sehr scharf war und bei 110° sinterte. Erst aus Äther umkristallisiert erscheint der von Herzig (l. c.) angegebene Schmelzpunkt von 151—154°. Will man die Säure aus Wasser umkristallisieren, so schmilzt die Substanz, die nicht schön kristallin erscheint, bei etwa 85°. Es handelt sich hierbei um wasserhaltige Substanzen, wobei das aus Wasser umkristallisierte Produkt ein Kristallwasser enthält. Zur Weiterverarbeitung der Säure zum Ester braucht diese nicht schmelzpunktrein zu sein, da sie nur Kristallwasser enthält.

Beim Einleiten von Chlorwasserstoff in die siedende methylalkoholische Lösung der Mekonincarbonsäure wurde der entsprechende Ester erhalten. Der Ester erscheint aus Methanol in weißen Blättchen und läßt sich aus heißem Wasser in schönen langen weißen Nadeln umkristallisieren. Der Schmelzpunkt ist sehr scharf und liegt bei 98,5°. Die Ausbeute betrug 1,9 g.

5,408 mg Subst. 11,310 mg CO_2 2,330 mg H_2O

$C_{12}H_{12}O_6$ (252,1)

Ber. C = 57,12% H = 4,80%

Gef. C = 57,04% H = 4,82%

Versuch der Reduktion des Mekonincarbonsäuremethylesters unter Aufsprengung des Laktonringes.

0,3 g Palladiummohr wurden analog einer Vorschrift von Kindler u. Peschke (l. c.) zur Befreiung von Sauerstoff in einem Langhalskolben 5 Min. mit 20 ccm siedendem Tetralin behandelt, bis das bei der Hydrierung des Sauerstoffs sich bildende Wasser abdestilliert war. Nunmehr fügte man eine siedend heiße Lösung von 1 g Methylester der Mekonincarbonsäure in 20 ccm Tetralin hinzu und erhitzte das Gemisch nach dem Aufsetzen eines eingeschliffenen Steigrohres 40 Min. zum lebhaften Sieden. Man ließ im Kohlendioxydstrom erkalten und filtrierte vom Katalysator ab. Das Filtrat wurde mit Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Hierauf schüttelte man diese mit Äther aus, um das in der Natriumbicarbonatlösung noch enthaltene Tetralin zu entfernen. Nun wurde die gereinigte Natriumbicarbonatlösung mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Beim Ansäuern der Natriumbicarbonatlösung konnte kein Niederschlag erzielt werden und auch eine erschöpfende Ausschüttelung mit Äther hinterließ keinen nennenswerten Rückstand. Weiteren Versuchen, bei denen die Reaktionssubstanzen länger erhitzt und Platin oder Platinoxyd als Katalysatoren verwandt wurden, war ebenfalls kein Erfolg beschieden. Aus dem mit Natriumcarbonat ausgeschüttelten Tetralin konnte jedesmal das Ausgangsmaterial quantitativ zurückgewonnen werden.

Darstellung von Acetonberberin.

Nach einer Vorschrift von Gaze[50]) wurden 50 g kristallisiertes Berberinchlorid in einem Kolben mit 700 g Wasser und 500 g Aceton

[50]) Gaze: Arch. d. Pharm. **28**. 607 (1890).

auf dem Wasserbade bis zur vollkommenen Lösung erhitzt. Alsdann wurde der heißen zuvor filtrierten Lösung Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion hinzugefügt. Die Mischung wird hierbei sofort milchig getrübt. Das gebildete Acetonberberin schwimmt z. T. zunächst in Gestalt von öligen Tropfen auf der Oberfläche der Flüssigkeit, die aber bald hauptsächlich beim Umschütteln kristallinisch erstarren. Aus der rotbraun gefärbten Lösung wurden nach 12-stündigem Stehen 47 g schön kristallisiertes gelb gefärbtes Acetonberberin gewonnen.

Hydrierung des Berberins zum Tetrahydroberberin.

47 g Acetonberberin wurden nach Bersch (l. c.) in Eisessig gelöst und, um das freiwerdende Aceton zu verjagen, kurz auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung zusammen mit einer Anschwemmung von 0,3 g Platinoxyd in etwas Eisessig in die Schüttelapparatur gebracht und in Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach etwa 6 Stunden war die für 2 Mol errechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die vom Katalysator abfiltrierte schwachgelbe Lösung wurde nun mit Ammoniak versetzt und die Fällung abgesaugt. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol erschien das Tetrahydroberberin in schönen gelblichen Kristallen vom Schmelzpunkt 168°. Die Ausbeute betrug 40 g.

Darstellung des Tetrahydroberberinjodmethylats bzw. -Methohydroxyds.

40 g Tetrahydroberberin wurden heiß in Aceton gelöst, wobei man zur Lösung etwas mehr als 1 Liter benötigte. Hierauf wurde die Lösung mit 24 ccm Jodmethyl versetzt und 1 Stunde lang am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der gelblich gefärbte Rückstand auf dem Wasserbade mit etwa 2 Liter Wasser aufgenommen. Eine Probe der Lösung zeigte mit Ammoniak keine Fällung, sodaß eine vollkommene Quarternisierung eingetreten war. Zu dieser Lösung wurde nun etwas mehr als die errechnete Menge Silberoxyd, das aus Silbernitrat frisch gefällt worden war, hinzugegeben und die Mischung unter häufigem Umrühren etwa 2 Stunden lang erwärmt. Vom entstandenen ungelösten Silberjodidniederschlag wurde abfiltriert und die Lösung des gebildeten Tetrahydroberberinmethohydroxyds auf 400 ccm eingeengt.

Darstellung von Des-N-methyltetrahydroberberin. Hofmann'scher Abbau.

In Anlehnung an eine Vorschrift von Pyman (l. c.) wurde die vorhin erhaltene Lösung des Tetrahydroberberinmethohydroxyds auf dem Drahtnetz zum Sieden erhitzt und zur Vermeidung des öfteren Eindampfens mit 100 g festem Kaliumhydroxyd verkocht. Die Lösung wurde bis auf etwa 150 ccm eingeengt, wobei sich ein braunes Öl abschied, das nach dem Erkalten fest wurde und herausgenommen werden konnte. Aus Alkohol umkristallisiert erschien das Des-N-methyltetrahydroberberin in weißen Kristallen, die bei 113—114° schmolzen. Die Ausbeute betrug 30 g.

Diese Darstellungsweise hat den Vorteil, daß sie schneller zum Ziele führt bei gleicher Ausbeute wie Pyman sie angibt.

Darstellung des Des-N-methyl-tetrahydroberberin-aminoxyds (LXVIII).

Die für die Darstellung des Des-N-methyl-tetrahydroberberin-aminoxyds notwendige Benzopersäure wurde nach einer Angabe von Wieland und Bergel[51]) mit guter Ausbeute angefertigt, während das Aminoxyd selbst nach einer Vorschrift von Haworth und Perkin jr.[52]), die mit ähnlichen Körpern arbeiteten, hergestellt wurde.

Eine Lösung von 25 g Des-N-methyl-tetrahydroberberin in kaltem vorher getrockneten Chloroform wurde langsam zu einer eiskalten Lösung von 10 g Benzopersäure in 300 ccm Äther gegeben. Während des Zusammenfließens wurde die Lösung einige Male umgeschwenkt und dann gut verschlossen in den Eisschrank gestellt. Nach einiger Zeit schieden sich langsam Kristalle ab, die in schönen gelben Drusen kristallisierten. Nach etwa 12 Stunden wurde das ausgeschiedene Aminoxydbenzoat abgesaugt und getrocknet. Der Schmelzpunkt liegt bei 159—161°, wobei sich die Substanz von etwa 145° ab bräunt. Die Ausbeute betrug 32 g.

Um die reine freie Base zu bekommen, wurde etwas Aminoxydbenzoat in verdünnter Schwefelsäure gelöst und mit Natronlauge gefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt; aus Wasser umkristallisiert erschien das Aminoxyd in farblosen Kristallen, die bei 125—126° schmolzen. Das freie Aminoxyd kristallisiert mit Kristallwasser,

[51]) Wieland u. Bergel: A. 446. 28 (1928).
[52]) Haworth u. Perkin jr.: Journ. of the Chem. Soc. London 1926. I. 449 und II. 1779.

das beim Trocknen in einer Trockenpistole langsam und nur teilweise abgegeben wird. Ein ganz wasserfreies Produkt ließ sich nicht erzielen. Daher gaben die Verbrennungen je nach dem Grad der Trocknung verschiedene Werte. Nach etwa zweistündigem Trocknen in der Pistole konnten folgende Verbrennungswerte erhalten werden:

I	4,45 mg Subst.	10,43 mg CO_2	2,58 mg H_2O
II	4,32 mg Subst.	10,17 mg CO_2	2,59 mg H_2O
III	7,27 mg Subst.	17,03 mg CO_2	4,17 mg H_2O

$C_{21}H_{23}O_5N$ (369,18)

Ber.	C = 68,26%	H = 6,28%
Gef. I	C = 64,00%	H = 6,49%
II	C = 64,10%	H = 6,70%
III	C = 63,90%	H = 6,40%

Darnach errechnet sich ein Gehalt an Wasser, der etwas über 1 Kristallwasser liegt.

Bei einer Wasserbestimmung konnte folgende Gewichtsabnahme festgestellt werden:

57,75 mg lufttrockene Substanz wogen nach $2^1/_2$stündigem Trocknen in der Pistole über Phosphorpentoxyd und bei der Temperatur des siedenden Alkohols 55,25 mg. Nach weiterem 5-stündigem Trocknen war die Substanz zusammengeschmolzen und wog jetzt 54,00 mg. Eine Mikroanalyse dieser Substanz ergab folgenden Wert:

5,23 mg Subst. 13,005 mg CO_2 2,785 mg H_2O

$C_{21}H_{23}O_5N$ (369,18)

Ber.	C = 68,26%	H = 6,28%
Gef.	C = 67,70%	H = 5,96%

Darnach handelt es sich um ein Produkt, das noch etwa $^1/_4$ Kristallwasser enthielt.

Hydrierung des Aminoxyds zum Dihydro-des-N-methyl-tetrahydroberberin (LXXI).

1 g Des-N-methyl-tetrahydroberberin-aminoxyd-benzoat wurde in 50 ccm Methanol gelöst mit 0,3 g Palladiumtierkohle versetzt und in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach einer halben Stunde waren 91 ccm Wasserstoff aufgenommen, was einer Aufnahme von 2 Mol entsprach. Die Methanollösung wurde eingeengt und mit Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde nun zweimal mit 5%iger Natronlauge ausgeschüttelt, um die in Freiheit gesetzte Benzoesäure

zu entfernen. Nach dem Verdunsten der ätherischen Lösung resultierten aus derselben schöne weiße kristalline Nädelchen, die bei dem in der Literatur angegebenen Schmelzpunkt von 101—102° schmolzen.

Umlagerung des Aminoxyds zur tertiären Base 150°.
(Hydroxy-des-N-methyl-dihydroberberin).
$C_{21}H_{23}O_5N$. (XC).

Analog den Vorschriften Perkins (l. c.) wurden 10 g Aminoxydbenzoat mit 40 ccm konz. Salzsäure und 60 ccm Eisessig versetzt und auf dem Wasserbade bis zur Lösung erwärmt. Unter Kohlensäureeinleitung wurde das Gemisch $1^1/_2$—2 Stunden am Rückflußkühler im schwachen Sieden erhalten. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit konz. Ammoniak in großem Überschuß versetzt und etwa 24 Stunden stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag wurde in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der ätherischen Schicht wurde die rosa gefärbte Lösung etwas eingeengt. Es resultierte die neue Base in langen derben weißen Nadeln, die bei 150° schmolzen. Die Ausbeute betrug etwa 50%. Ein Umkristallisieren aus Äther erhöhte den Schmelzpunkt nicht weiter, während ein Versuch, die Base 150° aus Methanol umzukristallisieren, erstaunlicherweise zu einer starken Schmelzpunktsenkung auf 95—102° führte. Vermutlich handelt es sich um ein Kristallalkohol enthaltendes Produkt. Es wurde aber nicht weiter untersucht.

Eine Kohlenwasserstoffbestimmung des Hydroxy-des-N-methyl-dihydroberberin lieferte folgende Werte:

I 4,883 mg Subst. 12,215 mg CO_2 2,784 mg H_2O
II 4,35 mg Subst. 10,85 mg CO_2 2,47 mg H_2O

$C_{21}H_{23}O_5N$ (369,18)

Ber. C = 68,26% H = 6,28%
Gef. I C = 68,20% H = 6,38%
II C = 68,03% H = 6,35%

Um das salzsaure Salz dieser Base zu bekommen, löste man das Hydroxy-des-N-methyl-dihydroberberin in wenig heißer verdünnter Salzsäure. Nach dem Erkalten kristallisierte das Salz in schönen gelben Nadeln aus, dessen Zersetzungspunkt bei 180° liegt.
Analyse des salzsauren Salzes:

I 4,20 mg Subst. 9,59 mg CO_2 2,36 mg H_2O
II 4,52 mg Subst. 10,27 mg CO_2 2,45 mg H_2O

$C_{21}H_{24}O_5N$ Cl (405,7)

Ber. C = 62,12% H = 6,00%
Gef. I C = 62,30% H = 6,30%
II C = 61,97% H = 6,06%

Versuch der Bildung eines Azlactons von der Base 150°. (Hydroxy-des-N-methyl-dihydroberberin).

0,2 g Hydroxy-des-N-methyl-dihydroberberin wurde nach einer Vorschrift von Rodionow und Korolew (l. c.) mit 0,1 g Hippursäure, 0,1 g wasserfreiem Natriumacetat und 0,4 ccm Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbade 15 Min. lang erhitzt. Nachdem die festen Substanzen sich vollständig gelöst hatten, färbte sich die Lösung dunkelgelbbraun und erstarrte nach dem Erkalten. Eine kleine Probe wurde mit konz. Schwefelsäure versetzt. Es trat aber keine Rotfärbung, sondern nur weiteres Dunkelwerden auf. Das vorhin erhaltene erstarrte Gemisch wurde nun in verdünnter Essigsäure gelöst, ammoniakalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieben nur dunkelgefärbte Harze, die nicht zur Kristallisation zu bringen waren.

Versuch einer Oximbildung mit Base 150°. (Hydroxy-des-N-methyl-dihydroberberin).

0,2 g Base 150° wurde in 3 ccm Pyridin gelöst. Zu diesem Gemisch wurde eine Lösung von 0,2 g Hydroxylaminchlorhydrat in reinem Pyridin, die vorher mit wenig trockenem Natriumcarbonat behandelt und dann abfiltriert worden war, hinzugegeben. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbade wurde die Lösung der Verdunstung bei gewöhnlicher Temperatur überlassen. Es resultierten nicht ganz einheitliche Kristalle, die teilweise bei etwa 150° (Ausgangsbase), teils bei 181—182° schmolzen. Eine Stickstoffbestimmung der höher schmelzenden Kristalle lieferte einen Wert, der nur auf den Gehalt von einem Stickstoffatom schließen ließ. Somit kann man mit Sicherheit behaupten, daß keine Oximbildung bei diesem Versuch eingetreten war.
Stickstoffbestimmung:

3,187 mg Subst. N = 0,116 ccm (22,5° u. 759 mm)
$C_{21}H_{24}O_5N_2$ (384,2)
Ber. N = 7,30%
Gef. N = 4,20%

Anlagerung von Jodmethyl an die Base 150°.
(Hydroxy-des-N-methyl-dihydroberberin-jodmethylat).
$C_{22}H_{26}O_5NJ$.

0,25 g Base 150° wurden in 4 ccm Jodmethyl gelöst und auf dem Wasserbade am Rückflußkühler eine Stunde lang erhitzt. Schon beim Kochen schieden sich langsam Kristalle aus, die sich beim Erkalten der Lösung noch vermehrten. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit Äther erschöpfend gewaschen. Der Zersetzungspunkt lag bei etwa 190°. Eine Kohlenwasserstoffbestimmung lieferte richtige Werte:

4,254 mg Subst. 8,055 mg CO_2 2,060 mg H_2O
$C_{22}H_{26}O_5NJ$ (511,2)
Ber. C = 51,65% H = 5,13%
Gef. C = 51,64% H = 5,41%

Reduktion der Base 150° mittels katalytischer Hydrierung zum Hydroxy-des-N-methyl-tetrahydroberberin.
$C_{21}H_{25}O_5N$. (XCI).

2 g Base 150° wurden in 20 ccm Eisessig gelöst, wobei sich die Lösung gelb färbte. Diese wurde mit 40 ccm Wasser verdünnt und mit 0,5 g frisch bereiteter Palladiumtierkohle in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach einer halben Stunde war die Hydrierung beendet. Sie entsprach einer Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff = 130 ccm. Die ursprünglich gelbe Salzlösung war nach der Hydrierung vollkommen farblos. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde die essigsaure Lösung unter Kühlung mit Ammoniak gefällt und ausgeäthert. Der Äther wurde mit Natriumsulfat getrocknet und aus dem etwas eingeengten Äther kristallisierte die neue Base in Kristalldrusen, die aus kleinen Nädelchen bestanden, aus. Die Substanz schmolz bei 123—125° farblos. Ein Umkristallisieren aus Methanol zeitigte denselben Schmelzpunkt. Bei einer zweiten Verarbeitung wurde Platinoxyd als Katalysator verwendet. Es resultierte die Base mit demselben Schmelzpunkt 123—125°. Dagegen wurde bei einer dritten Behandlung in einem etwas konzentrierteren und saureren Medium — es wurden auf 3,2 g Ausgangsbase 15 ccm Eisessig und 10 ccm Wasser verwendet — ein in einzelnen kurzen Prismen entstehender Körper erhalten, dessen Schmelzpunkt bei 154—156° lag. Beide Körper sind trotz der verschiedenen Schmelzpunkte identisch,

denn die bei 123—125° schmelzende Substanz geht bei mehrwöchentlichem Stehen im Exsiccator in die Base von 154—156° über. Beim Trocknen der beiden Substanzen war nur eine geringe Abnahme an Wasser zu beobachten. Die Abnahme betrug bei Base 123—125° auf 71,7 mg nur 0,5 mg, bei der Substanz vom Schmelzpunkt 154—156° betrug sie auf 77,2 mg 0,51 mg. Da beide Substanzen also kein Kristallwasser oder Kristalläther enthielten und die Resultate der Kohlenwasserstoffbestimmung gut übereinstimmten, kann es sich nur um eine Polymorphie handeln.

Analyse der Base 123—126°:

I 4,806 mg Subst. 11,930 mg CO_2 2,905 mg H_2O

II 5,371 mg Subst. 13,335 mg CO_2 3,250 mg H_2O

$C_{21}H_{25}O_5N$ (371,2)

Ber.: C = 67,88% H = 6,78%

Gef. I C = 67,70% H = 6,76%

II C = 67,72% H = 6,77%

Analyse der Base 154—156°:

4,941 mg Subst. 12,290 mg CO_2 2,980 mg H_2O

$C_{21}H_{25}O_5N$ (371,2)

Ber. C = 67,88% H = 6,78%

Gef. C = 67,84% H = 6,75%.

Acetylierungsversuch des Hydroxy-des-N-methyltetrahydroberberin. (XCI).

0,5 g Hydroxy-des-N-methyl-tetrahydroberberin wurden mit 3 ccm Essigsäureanhydrid und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und ein wenig auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde der Lösung unter Kühlung langsam Wasser zugegeben. Nachdem alles Essigsäureanhydrid zersetzt war, wurde die Lösung ammoniakalisch gemacht und der entstandene Niederschlag in Äther aufgenommen. Nach dem Verdunsten des Äthers resultierte ein gelbes Öl, das aber nicht zur Kristallisation zu bringen war. Eine anschließende Verseifung mit Kalilauge, Lösen in verdünnter Schwefelsäure, Ausfällen mit Ammoniak und Aufnehmen in Äther ergab nach Verdunsten des Äthers die Ausgangsbase zurück.

Versuch aus der hydrierten Base (Hydroxy-des-N-methyl-tetrahydroberberin) Wasser abzuspalten.

Zunächst wurde versucht, durch eine Destillation im Hochvakuum eine Wasserabspaltung zu erreichen. Bei der Destillation ging die hydrierte Base bei etwa 230° über. Die erstarrte Substanz, die schwachrosa gefärbt war, wurde mit Äther herausgelöst und aus Methanol umkristallisiert. Es resultierte unveränderte Base.

Bei einem zweiten Versuch wurde 0,5 g hydrierte Base in Benzol gelöst und mit etwa ebensoviel Phosphorpentoxyd versetzt. Das Gemisch wurde nun auf dem Wasserbade 3—4 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Phosphorpentoxyd mit Wasser zersetzt, die Lösung ammoniakalisch gemacht und der Niederschlag durch Äther der wässrigen Lösung entzogen. Nach dem Verdunsten des Äthers konnte auch in diesem Versuch unverändertes Ausgangsmaterial gefunden werden.

Versuch die alkoholische Hydroxylgruppe der hydrierten Base (XCI) **durch Chlor zu ersetzen und das Chlorprodukt** (XCII) **zu hydrieren.**

Zu diesem Zwecke wurden 0,5 g hydrierte Base in 10 ccm Chloroform gelöst und mit 8 Tropfen Phosphortrichlorid versetzt. Nach mäßigem Erwärmen auf dem Wasserbade und mehrstündigem Stehenlassen wurde die Chloroformlösung mit Ammoniak zur Entfernung des überschüssigen Phosphortrichlorids durchgeschüttelt. Hierauf wurde mit verdünnter Salzsäure die Base dem Chloroform entzogen und die salzsaure Lösung mit Palladiumtierkohle als Katalysator der Hydrierung unterworfen. Hiebei sollte durch Ersatz des Chlor durch ein Wasserstoffatom ein Mol Wasserstoff aufgenommen werden und dadurch die bekannte Base Dihydro-des-N-methyl-tetrahydroberberin (LXXI) entstehen. Die Wasserstoffaufnahme war aber nur sehr spärlich und hörte nach einigen ccm ganz auf. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde die Base mit Ammoniak in Freiheit gesetzt und ausgeäthert. Nach Einengen des Äthers konnte man z. T. unveränderte Ausgangsbase zurückgewinnen. Ein anderer Teil hatte sich quarternisiert, da die ammoniakalische wässrige Lösung der Chloroformausschüttelung nach dem Ansäuern mit Meyers Reagens eine starke Fällung ergab.

Hofmann'scher Abbau der quarternisierten Base (XCIII) **zum Des-N-methyl-tetrahydroberberin** (XCIV) **und einer Base mit stickstoffhaltigem Neunerring** (XCV).

Die vorhin bei der Ausschüttelung der Chloroformlösung erhaltene ammoniakalische Lösung (etwa 50 ccm) wurde mit 15 g festem Kaliumhydroxyd versetzt und auf ca. 25 ccm eingekocht. Hiebei schied sich ein braunes Öl ab, das beim Erkalten erstarrte und herausgenommen werden konnte. Dieses wurde in Essigsäure gelöst, mit Ammoniak gefällt und mit Äther ausgeschüttelt. Beim Eindunsten des Äthers hinterließ dieser am Rande des Gefäßes Kristalle, die bei 139—142° schmolzen, während am Boden desselben sich Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 95—110° abgeschieden hatten. Zur Trennung der beiden tertiären Basen wurden sie nochmals in Essigsäure aufgenommen und mit wenig verdünnter Salzsäure versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ammoniak versetzt und ausgeäthert. Nach dem Verdunsten des Äthers kristallisierte das Des-N-methyl-tetrahydroberberin in kleinen für diese Base charakteristischen Kristallwarzen aus. Der Schmelzpunkt lag bei 110—112°. Ein Mischschmelzpunkt mit reinem Des-N-methyl-tetrahydroberberin ergab keine Depression. Eine Kohlenwasserstoffbestimmung lieferte richtige Werte:

5,066 mg Subst. 13,230 mg CO_2 3,005 mg H_2O

$C_{21}H_{23}O_4N$ (353,18)

Ber. C = 71,35% H = 6,57%
Gef. C = 71,24% H = 6,63%

Die vom salzsauren Salz des Des-N-methyl-tetra-hydroberberins abfiltrierte Lösung wurde nun ihrerseits mit Ammoniak gefällt und der Niederschlag in Äther aufgenommen. Nach dem Verdunsten des Äthers erschien die neue Base $C_{21}H_{23}O_4N$ mit stickstoffhaltigem Neunerring (XCV) in schön ausgebildeten größeren quadratischen farblosen Blättchen. Der Schmelzpunkt lag bei 142—143°, nach vorherigem Sintern bei 140°. Die Ausbeute der beiden Verkochungsprodukte stand etwa im Verhältnis 2 : 1 zugunsten der neuen stickstoffhaltigen Neunerringbase.

Eine Elementaranalyse lieferte untenstehende Werte:

5,250 mg Subst. 13,740 mg CO_2 3,110 mg H_2O

$C_{21}H_{23}O_4N$ (353,18)

Ber. C = 71,35% H = 6,57%
Gef. C = 71,38% H = 6,62%.

Untersuchungen über Inhaltsstoffe von Cirsium oleraceum.

Herba Cirsii oleracei oder Kohldistelkraut, auch Wiesenkohl, Federdistel und Kratzdistel genannt, zur Familie der Kompositen gehörend, wurde früher, wie der Gattungsname „Cirsium" das griechische κιρσός =Krampfader schon sagt, hauptsächlich gegen Krampfaderleiden angewandt. Heute ist die Kohldistel so ziemlich aus dem Arzneigebrauch verschwunden und die meisten zeitgenössischen Kräuterbücher schweigen sich über das Cirsium vollkommen aus.

Chemisch scheint die Kohldistel bis jetzt noch nicht Gegenstand eingehender Untersuchung gewesen zu sein. Auch die Literaturangaben über Cirsium sind sehr spärlich und beschränken sich auf C. Wehmer[1]) und L. Kröber[2]). Nach C. Wehmer soll die Pflanze Inulin enthalten, während Ludwig Kröber durch seine Untersuchungen mit der Droge und dem aus ihr hergestellten Fluidextrakt die Anwesenheit eines Alkaloides und Glykosides erbracht haben will.

Meine Aufgabe sollte es nun sein, dieses von L. Kröber vermutete Alkaloid zu erforschen und aus der Droge zu isolieren.

Um zu diesem Ziel zu gelangen versuchte ich es zuerst mit einfachen Extraktionen in einem Soxhlet-Apparat mit den verschiedensten Lösungsmitteln wie Äther, Petroläther, Aceton, Chloroform, Benzol und Alkohol. Da aber das sich in den meisten Lösungsmitteln mitlösende Chlorophyll bei der Aufarbeitung stark störte, wurde dieser Weg verlassen und das Stoll'sche Extraktionsverfahren angewandt. Ich habe nun nach dieser Methode, die zur Gewinnung der Secale-Alkaloide aus Secale cornutum angewandt wurde, die Droge behandelt.

Die trockenen und feingeschnittenen Blätter und Stengel der Droge wurden mit einer konz. Lösung von Aluminiumsulfat und dann mit Benzol gut durchfeuchtet in einen Perkolator gebracht und mit Benzol ausgezogen. Durch die Behandlung der Droge mit dem sauerreagierenden Aluminiumsulfat sollte die Zellsubstanz der Droge derart sauer abgestimmt werden, daß sich das Alkaloid festgebunden hält, sodaß man mit dem Benzol, in dem sonst die freie Base löslich wäre, nur das Chlorophyll und die nichtbasischen Anteile ausziehen könnte. Nachdem der größte Teil des Chlorophylls aus der Droge extrahiert war, wurde

[1]) C. Weber: Die Pflanzenstoffe. 2. Aufl. Bd. II. S. 1262.
[2]) L. Kröber: Das Neuzeitliche Kräuterbuch. Bd. II. S. 97—99. Pharm. Zentralhalle 1930. S. 51/53.

diese mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gemacht und weiter im Perkolator mit Benzol ausgezogen. Das Extraktionsgut wurde einige Tage stehen gelassen. Danach ließ man das Benzol abtropfen und die Lösung wurde eingeengt. Die saure Lösung, die eingeengt eine dunkelgrüne schmierige Masse darstellte, wurde nicht weiter untersucht. Dagegen wurde die alkalische Lösung, da sie immer noch mit Chlorophyll verunreinigt war, durch Absorption mittels Fasertonerde vom Chlorophyll befreit. Es resultierte eine orangegelbe Flüssigkeit, die beim Verdunsten des Lösungsmittels und durch Trennung des Rückstandes mittels Petroläther und Methanol im letzteren einige gut kristalline Blättchen bildete. Diese schmolzen scharf bei 67°, waren aber mit keinem Alkaloidregaens als ein solches zu identifizieren.

Da L. Kröber für seine Untersuchungen nur Kohldistelköpfchenpulver verwandt hatte, benutzte ich in einem weiteren Versuch ebenfalls Köpfchenpulver der Droge, weil in diesem das fragliche Alkaloid vielleicht mehr angereichert sein könnte als in der übrigen Pflanze. Das Köpfchenpulver wurde mit 50%igem Aceton übergossen, im Perkolator einige Tage stehen gelassen und hierauf tropfenweise abgelassen. 50%iges Aceton wurde deshalb verwandt, weil sich darin nur das gesuchte Alkaloid lösen sollte, während Fette, Verunreinigungen und andere Stoffe im Extraktionsgut zurückbleiben sollten. Es resultierte eine braune Flüssigkeit, die nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels zu einer braunen Masse erstarrte, aber keinen scharfen Schmelzpunkt zeigte und z. T. aus anorganischen Substanzen (Kaliumnitrat) bestand. Die braune Substanz wurde nun wieder in 50%igem Aceton gelöst und mit Äther ausgeschüttelt. Aus der eingeengten ätherischen Lösung resultierten einige weißlichgraue Nadeln, die aber keinen scharfen Schmelzpunkt zeigten und mit Alkaloidreagentien keine Fällung hervorriefen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es nach den beschriebenen Methoden nicht möglich war, aus Cirsium oleaceum ein Alkaloid oder ein Glykosid zu isolieren, und daß es deshalb sehr fraglich ist, ob die Pflanze überhaupt zu den alkaloid- oder glykosidhaltigen zu zählen ist.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. F. v. Bruchhausen
für sein Entgegenkommen und die mir jederzeit gewährte Unterstützung meinen ergebenen Dank auszusprechen.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Bersch verbindlichst für seine Beratung.

Lebenslauf.

Am 17. Februar 1909 wurde ich, Alfred Mezger, als Sohn des Apothekers Alfred Mezger und seiner Ehefrau Walburga, geb. Ott, in Augsburg geboren.

Ich besuchte das humanistische Gymnasium und erhielt im Frühjahr 1929 das Reifezeugnis. Nach zweijähriger Tätigkeit als Apothekerpraktikant in München bestand ich ebendort im Frühjahr 1931 das pharmazeutische Vorexamen. Anschließend arbeitete ich 1 Jahr als Assistent in München und Stuttgart. Ab Sommersemester 1932 studierte ich an der Universität Würzburg und bestand dort im Frühjahr 1934 das pharmazeutische Staatsexamen. Zwecks späterer Promotion widmete ich mich weiterhin dem Studium der angewandten Chemie und war bis zum Wintersemester 1937/38 mit der vorliegenden Arbeit beschäftigt.